

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

555

Année 1963

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

( Diplôme d'Etat )

par

Claudie MARCHE-ZECHOVSKY

Née le 8 Octobre 1930, à Paris (13ème)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1963

LE CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE : ETUDE CLINIQUE ET  
ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE 52 EPITHELIOMAS PRIMITIFS

Président : M. J. DELARUE - Professeur



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40152023\\_0011](https://archive.org/details/IA40152023_0011)



T H E S E  
pour le  
DOCTORAT EN MEDECINE  
( Diplôme d' Etat )

par

Claudie MARCHE-ZECHOVSKY

Née le 8 Octobre 1930, à Paris (13ème)

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris  
-----

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 1963

LE CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE : ETUDE CLINIQUE ET  
ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE 52 EPITHELIOMAS PRIMITIFS

Président : M. J. DELARUE - Professeur





## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),  
CADENAT (F.), CHABROL (E.), DEBRE (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.),  
GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.),  
LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.),  
MOCQUOT (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.),  
OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.),  
PIEDELIEVRE (R.), QUENU (J.), RICHEL (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.),  
TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN ..... G. CORDIER

1er ASSESSEUR ..... { BARGETON

2e ASSESSEUR ..... { Paul CASTAIGNE

## I- PROFESSEURS

### 1- CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

#### a) Professeurs titulaires :

|                                                                    | MM.                |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Anatomie .....                                                     | DELMAS (A.)        |
| Anatomie pathologique .....                                        | DELARUE (J.)       |
| Anesthésiologie .....                                              | BAUMANN (J.)       |
| Biochimie médicale .....                                           | { JAYLE (M.F.)     |
|                                                                    | { SCHAPIRA (G.)    |
| Biologie appliquée à l'Education physique et<br>aux sports .....   | CHAILLEY-BERT (P.) |
| Biologie médicale .....                                            | FAUVERT (R.)       |
| Cancérologie médicale et sociale .....                             | BERNARD (J.)       |
| Embryologie .....                                                  | TUCHMANN (H.)      |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie<br>(Lariboisière) ..... | JOANNON (P.)       |
| Histologie .....                                                   | GIROUD (A.)        |
| Hygiène et médecine préventive .....                               | BOYER (J.)         |
| Médecine du Travail .....                                          | DESOILLE (H.)      |
| Médecine légale .....                                              | DEROBERT (L.)      |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) .....                   | FASQUELLE (R.)     |
| Parasitologie .....                                                | BRUMPT (L.C.)      |
| Pathologie chirurgicale .....                                      | LAURENCE (G.)      |
| Pathologie exotique .....                                          | N...               |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                         | MERKLEN (F.P.)     |
| Pathologie médicale .....                                          | N...               |
| Pathologie respiratoire .....                                      | TURIAF (J.)        |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                        | BOUDIN (G.)        |
| Pharmacologie .....                                                | CHEYMOL (J.P.)     |
| Physiologie .....                                                  | { BINET (L.)       |
|                                                                    | { BARGETON (D.)    |
| Physiologie et pathologie obstétricale .....                       | LEPAGE (F.)        |
| Physique médicale .....                                            | { DOGNON (A.)      |
|                                                                    | { DJOURNO (A.)     |
| Radiologie médicale .....                                          | DESGREZ (H.)       |
| Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale.                 | CAUCHOIX (J.)      |
| Thérapeutique .....                                                | CONTE (M.)         |
| Thérapeutique appliquée .....                                      | LAMOTTE (M.)       |







b) Professeurs à titre personnel :

|                                      |                                          |
|--------------------------------------|------------------------------------------|
| Biochimie médicale .....             | MM.<br>(DESGREZ (P.)<br>(POLONOVSKI (J.) |
| Biologie médicale .....              | BOURLIERE (F.)                           |
| Hygiène et médecine préventive ..... | DEPARIS (M.)                             |
| Pharmacologie .....                  | LEVY (Mlle J.)                           |
| Physiologie .....                    | PARROT (J.)                              |
| Physique médicale .....              | KELLERSHOHN (L.)                         |

2- CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

|                                                                               |                           |
|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                               | MM.                       |
| Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)...                              | REDON (H.)                |
| Clinique cardiologique (Broussais) .....                                      | SOULIE (P.)               |
| (Beaujon .....                                                                | LORTAT-JACOB (J.L.)       |
| (Cochin .....                                                                 | LEGER (L.)                |
| (Cochin .....                                                                 | ABOULKER (P.)             |
| Cliniques chirurgicales .....(Hôtel-Dieu .....                                | PATEL (J.)                |
| (Pitié .....                                                                  | CORDIER (G.)              |
| (Saint-Antoine ....                                                           | GOSSET (J.)               |
| (Salpêtrière .....                                                            | SICARD (A.)               |
| (Tenon .....                                                                  | OLIVIER (Cl.)             |
| Clinique de chirurgie infantile et orthopédique<br>(Enfants-Malades)..        | FEVRE (M.)                |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatolo-<br>gique .....(Cochin)..... | MERLE D'AUBIGNE (R.)      |
| Clinique de chirurgie cardio-vasculaire<br>(Broussais) ..                     | GAUDART D'ALLAINES (F.de) |
| Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire<br>(Laennec) .....                    | MATHEY (J.)               |
| Clinique endocrinologique (Pitié) .....                                       | DECOURT (J.)              |
| Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades)                              | LAMY (M)                  |
| Clinique gynécologique (Broca) .....                                          | HUGUIER (J.)              |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques<br>(Saint-Louis) .....        | DEGOS (R.)                |
| Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)                           | CATHALA (J.)              |
| Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)                           | MOLLARET (P.)             |
| Clinique des maladies mentales et de l'encéphale<br>(Saint-Anne) .....        | DELAY (J.)                |
| Clinique des maladies métaboliques (Necker).....                              | HAMBURGER (J.)            |
| Clinique des maladies du sang (Broussais) .....                               | MARCHAL (G.)              |
| Clinique des maladies du système nerveux<br>(Salpêtrière) .....               | CASTAIGNE (P.)            |
| (Boucicaut .....                                                              | MILIEZ (P.)               |
| (Broussais .....                                                              | LENEGRE (J.)              |
| (Cochin .....                                                                 | JUSTIN-BESANCON(L.)       |
| Cliniques médicales .....(Cochin .....                                        | BROUET (G.)               |
| (Hôtel-Dieu .....                                                             | BARIETY (M.)              |
| (Lariboisière .....                                                           | SEZE (S.de)               |
| (Pitié .....                                                                  | DREYFUS (G.)              |
| (Saint-Antoine ....                                                           | KOURILSKY (R.)            |







|                                                                                               |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat) ....                                        | DEBRAY (C.)    |
| Clinique médicale propédeutique (Broussais) .....                                             | GENNES (L.de)  |
| Clinique médico-sociale du diabète sucré et des<br>maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)..... | DEROT (M.)     |
| Clinique de neuro-chirurgie ..(Pitié) .....                                                   | DAVID (M.)     |
| Clinique neurologique (Salpêtrière) .....                                                     | GARCIN (R.)    |
| Cliniques obstétricales (Baudelocque .....                                                    | LACOMME (M.)   |
| (Foch (Suresnes) .....                                                                        | MERGER (R.)    |
| Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)...                                        | VARANGOT (J.)  |
| Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....                                                    | RENARD (G.)    |
| Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) .....                                        | AUBRY (M.)     |
| Clinique de pédiatrie et de puériculture<br>(Saint-Vincent-de-Paul)...                        | LELONG (M.)    |
| Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....                                          | MARIE (J.)     |
| Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....                                                | BERNARD (E.)   |
| Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).                                        | MICHAUX (L.)   |
| Clinique de thumatologie médicale et sociale (Cochin).                                        | COSTE (F.)     |
| Clinique stomatologique (Pitié) .....                                                         | DECHAUME (M.)  |
| Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....                                          | ROUX (M.)      |
| Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....                                          | LEMAIRE (A.)   |
| Clinique toxicologique .....                                                                  | GAULTIER (M.)  |
| Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique.                                        | PADOVANI (P.)  |
| Séméiologie et clinique chirurgicales .....                                                   | DOMART (A.)    |
| Séméiologie et clinique chirurgicales .....                                                   | POILLEUX (F.)  |
| Clinique urologique (Necker).....                                                             | COUVELAIRE(R.) |
| Hygiène et clinique de la première enfance .....                                              | TURPIN (R.)    |
| (Trousseau)                                                                                   |                |

b- Professeurs à titre personnel :

|                |                |
|----------------|----------------|
| Médecine ..... | BOUR (H.)      |
|                | LHERMITTE (F.) |
|                | PEQUIGNOT (H.) |

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES  
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.

|                             |                            |
|-----------------------------|----------------------------|
| Anatomie .....              | (CABROL (C.)               |
|                             | (COUINAUD (C.)             |
|                             | (GILLOT (C.)               |
|                             | (OLIVIER (G.) pr.s.ch      |
|                             | (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P. |
|                             | pr.s.ch.                   |
|                             | (ABELANET (R.)             |
|                             | (CHOMETTE (G.)             |
| Anatomie pathologique ..... | (GOUYGOU (Ch.) m. conf.    |
|                             | (NEZELOFF (Ch.)            |
|                             | (ORCEL (L.)                |
|                             | (PAILLAS (J.)              |







|                                                                  |                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Anesthésiologie .....                                            | (KERN (E.)<br>(VOURC'H (G.)                                                                                                  |
| Bactériologie .....                                              | (BARBIER (P.) pr.s;ch.<br>(CHRISTOL (D.)<br>(LE MINOR (L.)<br>(TOURNIER (P.)                                                 |
| Biochimie médicale .....                                         | (BAULIEU Et. m. conf.<br>(BOURILLON (R.)<br>(CARTIER (P.)<br>(DREYFUS (J.Cl.)<br>(GONNARD (P.)<br>(KRUH (J.)<br>(JEROME (H.) |
| Biologie appliquée à l'Education Physique<br>et aux Sports ..... | PLAS (F.)<br>(BOIRON (M.)<br>(DENOIX (P.)                                                                                    |
| Carcinologie .....                                               | (MATHE (G.)<br>(SELIGMANN (M.)                                                                                               |
| Dermato-Syphiligraphie .....                                     | (CIVATTE (J.)<br>(DUPERRAT (B.)                                                                                              |
| Electro-Radiologie .....                                         | LEDOUX-LEBARD (G.)<br>(BESSIS (M.)<br>(BILSKI-PASQUIER (G.)                                                                  |
| Hématologie .....                                                | (DAUSSET (J.)<br>(DUHAMEL (G.)                                                                                               |
| Histologie .....                                                 | (COUJARD (R.) pr.s.ch.<br>(MAROIS (M.)<br>(RACADOT (J.)                                                                      |
| Hydrologie .....                                                 | (BESANCON (F.)<br>(CORNET (A.)<br>(BOYER (J.) pr.s.ch.<br>(BLANCHER (G.)                                                     |
| Hygiène .....                                                    | (CORRE-HURST (Mme L.)<br>(SAPIN-JALOUSTRE (H.)                                                                               |
| Maladies infectieuses .....                                      | (BASTIN (R.) Pr.s.ch.<br>(DUPONT (V.)                                                                                        |
| Médecine légale .....                                            | (FOURNIER (E.)<br>(GUENIOT (M.)<br>(HADENGUE (A.)                                                                            |
| Médecine du travail .....                                        | ALBAHARY (C.)                                                                                                                |
| Neuro-chirurgie .....                                            | PERTUISET (B.)                                                                                                               |
| Neurologie .....                                                 | LAPRESLE (J.)                                                                                                                |







MM.

|                                |                    |
|--------------------------------|--------------------|
|                                | (GRANJON (A.)      |
|                                | (HERVET (E.)       |
|                                | (LE LORIER (G.)    |
|                                | (LEVY (J.)         |
|                                | (MORIN (P.)        |
| Obstétrique .....              | (MUSSET (R.)       |
|                                | (ROBEY (M.)        |
|                                | (SENEZE (J.)       |
|                                | (SUREAU (C.)       |
|                                | (THOYER-ROZAT (J.) |
|                                | (BREGEAT (P.)      |
| Ophtalmologie .....            | (DUBOIS (A.)       |
|                                | (SARAUX (H.)       |
|                                | (JUDET (R.)        |
|                                | (MEARY (R.)        |
| Orthopédie .....               | (POSTEL (M.)       |
|                                | (RAMADIER (J.)     |
|                                | (DEBAIN (J.)       |
| Oto-rhino-laryngologie .....   | (PIALOUX (P.)      |
|                                | (GOLVAN (Y.)       |
| Parasitologie .....            | (LAPIERRE (J.)     |
|                                | (BARCAT)(J.)       |
|                                | (BINET (J.P.)      |
|                                | (CERBONNET (G.)    |
|                                | (CHATELIN (C.L.)   |
|                                | (DUBOST (Ch.)      |
|                                | (DUBOST (Cl.)      |
|                                | (FAUREL (J.)       |
|                                | (FLABEAU (F.)      |
|                                | (GARBY (M.)        |
|                                | (GARNIER (H.)      |
| Pathologie chirurgicale .....  | (Cl.de) GAUDART-   |
|                                | d'ALLAINES         |
|                                | (GERMAIN (A.)      |
|                                | (LATASTE (J.)      |
|                                | (LOYGUE (J.)       |
|                                | (MERCADIER (M.)    |
|                                | (NATALI (J.)       |
|                                | (PELLERIN (D.)     |
|                                | (PERROTIN (J.)     |
|                                | (ROBERT (H.)       |
|                                | (THOMERET (G.)     |
| Pathologie exotique .....      | SCHNEIDER (J.)     |
|                                | (BENHAMOU (J.P.)   |
|                                | (BERTHAUX (P.)     |
|                                | (BOIVIN (P.)       |
| Pathologie expérimentale ..... | (CROSNIER (J.)     |





Pathologie expérimentale (suite)

(HARTMANN (L.)  
(LOEPER (J.) Pr.s.ch.  
(MAURICE (J.)  
(MIKOL (Cl.)  
(RICHEL (G.)

(AUSSANNAIRE (M.)  
(BOUVIER (J.)  
(BOUVRAIN (Y.)  
(BRICAIRE (H.)  
(BRISAUD (H.)  
(BROCARD (H.)  
(BUGE (A.)  
(CATINAT (J.)  
(CHRETIEN (J.)  
(COBLENTZ (B.)  
(CONTAMIN (F.)  
(COURY (C.)

Pathologie médicale .....

(ETIENNE (J.P.)  
(FREZAL (J.)  
(FRITEL (D.)  
(HENNEQUET (A.)  
(HIMBERT (J.)  
(HOUSSET (E.)  
(LAROCHÉ (Cl.)  
(LESOBRE (R.)  
(LEVEQUE (B.)  
(MACREZ (C.)  
(MOREAU (L.)  
(NICK (J.)  
(ROYER (P.)  
(TOURNEUR (R.)  
(WOLFROMM (R.)

Pédiatrie-Puériculture .....

(LAFOURCADE (J.)  
(LEPERCQ (G.)  
(MANDE (R.)  
(MOZZICONACCI (P.)  
(POLONOVSKI (C.)  
(ROSSIER (A.)  
(VIALATTE (J.)

Pharmacologie .....

(BOISSIER (J.)  
(LECHAT (P.)  
(BARRES (G.)

Physiologie .....

(DEJOURS (P.) pr.s.ch.  
(DURAND (J.)  
(GIRARD m. conf.  
(HUGELIN (A.)  
(SCHERRER (J.)





|                             |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
|                             | (CHANTEUR (J.)          |
|                             | (GOUGEROT (L) m.conf.   |
|                             | pr. s. ch.              |
| Physique médicale .....     | (GREMY (F.) m.conf.     |
|                             | (MILHAUD (G.)           |
|                             | (PELLERIN (P.)          |
|                             | (ROUCAYROL (J.Cl)       |
|                             | (TUBIANA (M.) m.conf.   |
| Pneumo phtisiologie .....   | (KREIS (B.)             |
|                             | (MEYER (A.)             |
|                             | (RENAULT (P.)           |
| Psychiatrie .....           | (PICHOT (P.)            |
|                             | (DENIKER (P.)           |
| Psychiatrie infantile ..... | (DUCHE (D.)             |
|                             | (FLAVIGNY (H.)          |
| Rhumatologie .....          | (DELBARRE (F.) pr.s.ch. |
|                             | (CERNEA (P.)            |
| Stomatologie .....          | (CHAPUT(Mme A.) m.c ag. |
|                             | (GRELLET (M.)           |
| Thérapeutique .....         | (CHASSAGNE (P.)         |
|                             | (MARCHE (J.)            |
|                             | (AUVERT (J.)            |
|                             | (MOULONGUET (A.)        |
|                             | (QUENU (L.)             |

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS  
DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

|                                            |                 |
|--------------------------------------------|-----------------|
| Anatomie .....                             | DEBEYRE (J.)    |
| Clinique chirurgicale .....                | VERNE (J.M.)    |
|                                            | (PERRAULT (M.)  |
| Clinique médicale .....                    | (RAMBERT (P.)   |
|                                            | (THIEFFRY (S.)  |
|                                            | (GRASSET (J.)   |
| Clinique obstétricale .....                | (MAYER (M.)     |
|                                            | (DESVIGNES (P.) |
| Clinique ophtalmologique .....             | (OFFRET (G.)    |
| Clinique pédiatrique et puériculture ..... | LAPLANE (R.)    |
| Clinique psychiatrique .....               | BARUK (H.)      |
| Clinique urologique .....                  | KUSS (R.)       |





IV- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P.) Pr.s.ch.  
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J.) Pr.s.ch.

V- CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

{ BOLTANSKI (E.)  
{ LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté .... M. LENA (J.)  
Secrétaire principal ..... Mlle CHAINTREUIL (G.)  
Conservateur en Chef de la Bibliothèque {  
Conservateur du Musée d'Histoire de la { M. le Docteur HAHN (A.)  
Médecine ..... {  
Conservateurs ..... Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.)  
QUIEVREUX (E.)  
Bibliothécaire ..... Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)  
Mlle LAURENT (H.)





A MES PARENTS

A MON MARI, le Docteur Jean MARCHE

Professeur agrégé à la Faculté  
Médecin des Hôpitaux.

A MA SOEUR, Nicole ZECHOVSKY

Externe des Hôpitaux.





A mon Maître et Président de Thèse

Monsieur le Professeur Jacques DELARUE

Professeur d'Anatomie Pathologique  
à la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin Chef de l'Hôpital Paul Brousse  
Officier de la Légion d'Honneur.



A mon Maître

Monsieur le Professeur Charles DEBRAY

Professeur de Clinique Médicale à  
la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin de l'Hôpital Bichat.

Chevalier de la Légion d'Honneur.





A mon Maître

Monsieur le Professeur René LAUMONIER

Professeur d'Anatomie Pathologique  
à l'Ecole de Médecine.

Médecin des Hôpitaux de Rouen.





A mes Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Professeur G. BROUET

Monsieur le Professeur agrégé Y. BOUVRAIN

Monsieur le Professeur H. MONDOR

in memoriam

Monsieur le Professeur C. OLIVIER

Monsieur le Docteur R. CLAISSE

Monsieur le Professeur R. WORMS

Monsieur le Professeur R. MOREAU

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Professeur St. de SEZE

Monsieur le Professeur JEAN BERNARD

Monsieur le Professeur Ch. DEBRAY



Aux Collaborateurs du Professeur Ch. DEBRAY :

Monsieur le Docteur J.P. HARDOUIN

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur agrégé F. BESANCON

Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur J. PAOLAGGI

Médecin Assistant des Hôpitaux.

Au Docteur Et. MARTIN

Chef du Laboratoire Central d'Anatomie  
Pathologique de l'Hôpital Bichat.





A mes Maîtres à la Faculté de Médecine :

Mademoiselle le Professeur P. GAUTHIER-VILLARS

Monsieur le Professeur agrégé C. GOUYGOU

Monsieur le Professeur agrégé L. ORCEL

Monsieur le Professeur agrégé J. PAILLAS

Monsieur le Professeur agrégé C. NEZELOFF

Monsieur le Professeur agrégé R. ABELANET

Monsieur le Professeur agrégé G. CHOMETTE

Monsieur le Docteur J. MIGNOT

Monsieur le Docteur J. ROUJEAU



A Mes Laborantines

Mademoiselle P. VARAILLAS

Madame G. MANN





## I N T R O D U C T I O N

Au laboratoire d'Anatomie Pathologique du Professeur Charles DEBRAY, au cours de quatre années d'activité, nous avons observé 9 cancers primitifs de la vésicule biliaire sur des pièces opératoires ou à l'occasion d'autopsies; ils s'ajoutent à 14 cas antérieurement observés.

Ceci nous a incité à faire un bilan anatomo-clinique de cette affection, en essayant de le fonder sur un nombre suffisant de cas et d'après des observations où le diagnostic est formellement affirmé par les constatations histologiques. Nous avons pu réunir 52 observations répondant à ce critère, où le diagnostic ne prête pas à discussion.

Il nous faut remercier nos maîtres les Professeurs Ch. DEBRAY, M. ROUX et R. LAUMONIER qui nous ont fourni la majeure partie de ces documents, ainsi que le docteur Et. MARTIN qui a mis à notre disposition ses documents histologiques. Nous tenons à remercier également Monsieur le Docteur J. HEPP et Monsieur le Professeur P. JOUANNEAU qui nous ont autorisé à utiliser leurs observations, ainsi que Messieurs R. WORMS, A. LAFITTE, Y. BOUVRAIN, R. FLOURENS, Y. GEFFROY, J.P. JOUANNOT, A. PIRONNEAU, J. GASTARD, J. FABLET, F. PAILLARD, E. PRADEL, P. SESBOUE, J. DOUAY, P. LESIEUR qui nous ont communiqué des cas personnels.

L'étude histologique précise a été rendue possible grâce aux documents rigoureux du Professeur R. LAUMONIER, dont la part est grande dans ce travail et qui nous a toujours amicalement guidée.



Ce bilan a justifié la révision des nombreux travaux anciens et récents qu'a suscités le cancer de la vésicule biliaire. Il nous a permis de faire une synthèse des données concernant cette affection, dont l'intérêt mérite d'être souligné. Elle pose en effet, sur le plan pratique, le problème de l'exérèse systématique des vésicules malades et, d'un point de vue théorique doit retenir l'attention de tous ceux qui étudient les mécanismes de la carcinogénèse.

Ses relations non obligatoires avec la lithiase, le caractère régional de sa topographie au niveau de l'arbre biliaire, son développement sous l'influence de certains agents chimiques qui peuvent se trouver ajoutés à l'alimentation, sont autant de questions posées qui incitent à poursuivre les recherches concernant cette localisation particulière de la maladie cancéreuse.





## PREMIER CHAPITRE

-----

### HISTORIQUE

En 1777, Maximilien de STOLL, à l'occasion de deux observations anatomiques, décrit une affection maligne jusqu'alors ignorée : le cancer primitif de la vésicule biliaire.

Après les publications de HALLY (1786), de BAILLIE (1794) et de HEYFELDER (1839) paraît le premier travail d'ensemble dans lequel DURAND-FARDEL, en 1840, rapporte quatre observations de cancers vésiculaires sans atteinte hépatique.

En 1849, RIPPOL insiste sur l'association, dans une même vésicule, d'un cancer et d'une lithiase, ébauchant une controverse qui se révélera passionnée.

Puis les publications se multiplient et, en 1891, COURVOISIER peut réunir 103 observations. Les auteurs s'efforcent de préciser non seulement la symptomatologie clinique du cancer de la vésicule biliaire, mais aussi les modalités de son traitement chirurgical (Thèse de DENUCE, 1886) et ses aspects anatomo-pathologiques (Thèse de MORIN, 1891).

Dès la fin du siècle dernier la préoccupation majeure est d'ordre étio-pathogénique. Les discussions sur les relations entre le cancer et la lithiase vont opposer les partisans du cancer lithogène (DEVILLE, BARTH, MAILLOT, LOBERT, CORNIL, RANVIER, LANCEREAUX, GILBERT, FOURNIER) et ceux de la lithiase cancérigène (RENDU, SIEGERT, CHAUFFARD, FUTTERER). Cette dernière position est finalement admise et consacrée par CARNOT, qui propose la dénomination de "calculo-cancer", justifiée par les 15 observations de la thèse de SALMON, en 1930.



C'est en fonction de cette relation que sont étudiés les documents anatomiques, qu'est envisagée la thérapeutique et que sont dirigées les expérimentations. En effet, en 1931, GRAHAM propose l'ablation de toute vésicule lithiasique par mesure prophylactique et, dès 1912, on a cherché à reproduire le cancer en provoquant une irritation mécanique chronique de la vésicule biliaire (BARLOW 1912, 13 et 1920 ; KAZAMA, 1922 ; LEITCH, 1924 DELBET et GODART, 1928).

Au cours des trente dernières années, la littérature mondiale s'est enrichie de multiples publications cliniques, radiologiques, histologiques, et thérapeutiques. Parmi les travaux anglo-saxons les plus importants se placent ceux d'ARMINSKI et de STRAUCH.

En 1949, ARMINSKI publie 25 cas personnels et analyse environ 2.000 observations antérieures qui comportent en particulier les statistiques de MUSSER (1889, 98 cas), JUDD et BAUMGARTNER (1929, 56 cas), ILLINGWORTH (1935, 24 cas), BOYCE et Mc FETRIDGE (1936, 25 cas), COOPER (1937, 63 cas), LICHTENSTEIN et TANNENBAUM (1940, 75 cas), WARREN et BALCH (1940, 84 cas) et KIRSCHBAUM et KOZOLL (1941, 55 cas).

En 1960, STRAUCH rapporte 70 cas personnels et collige les observations américaines parues au cours des dernières années, en particulier celles de JONES (1950, 50 cas), RIVKIN (1955, 52 cas), GARDNER (1956, 36 cas), MARSHALL et O'DONNELL (1957, 71 cas), BURDETTE (1957, 74 cas), DONNHAUSER (1958, 52 cas). En 1961, GERST publie 132 observations et en 1962, BOSSART, PATTERSON et ZINTEL, 76 observations.

Parallèlement les expérimentations se poursuivent (BURROW, 1933-39 ; PETROV et KROTKINA, 1947 ; GARTNER 1958-61.)





De nombreux travaux européens ont été également consacrés aux différents problèmes posés par cette forme de cancer : en langue allemande, ceux de KRAMER (1960, 60 cas), DOMBROWSKI (1961, 14 cas) ; en langue italienne, ceux de ETALA, FINZI, PERRUCCI, de STEFANO et HORVATH ; en langue espagnole ceux de GALLARD-ESQUERDO (1957, 20 cas) ; en langue française ceux de DEMEULENAERE et d'ARIANOFF.

En France, différents auteurs ont fait régulièrement le point de la question : NAJJAR (Thèse 1941, 22 cas), CARDINAL (thèse 1952, 27 cas), FRAISSE et HUSSEINI (1954, 24 cas), DELANNOY et LAGACHE (1956, 17 cas), PEROT (1958, 4 cas), DUPUY et VALLIN (1960, 4 cas). Enfin, ORCEL en 1958, dans son travail sur les cancers des voies biliaires extra-hépatiques qui comporte 9 cancers vésiculaires, apporte une étude anatomo-pathologique précise de cette affection, l'envisage dans le cadre de la carcinologie générale et remet en question le rôle de la lithiase.

Les plus récentes études expérimentales sont d'ailleurs orientées dans une voie de recherche nouvelle (STERNBERG, POPPER et OSER, 1960 ; GARTNER, 1961).

Ainsi, la pathogénèse du cancer de la vésicule biliaire n'est plus envisagée sous l'angle exclusif des rapports avec les irritations locales chroniques mais dans le cadre plus général des processus cancéreux d'un système tissulaire induits par des substances chimiques variées pouvant être apportées par l'alimentation, ce qui donne au problème un intérêt supplémentaire.



## CHAPITRE II

---

### GENERALITES

Les constatations faites d'après nos 52 observations anatomo-cliniques rejoignent celles de la littérature, en ce qui concerne les notions de fréquence, de sexe, et d'âge.

#### I- FREQUENCE

Le cancer et singulièrement l'épithélioma primitif de la vésicule biliaire n'est pas exceptionnel.

Parmi les 52 observations de ce travail, 27 proviennent du Service du Professeur Ch. DEBRAY et ont été recueillies en 12 ans (1950-1962). Au cours de cette période, le cancer vésiculaire fut trouvé 14 fois sur un total de 400 prélèvements vésiculaires opératoires (soit dans 3,5 % des cas) ; il fut 13 fois une découverte d'autopsie.

De nombreux travaux statistiques, groupant actuellement plus de 4000 observations, ont été effectués afin d'en préciser la fréquence en valeur absolue et par rapport aux autres affections malignes (Tableau I).

1°- Les statistiques établies sur un ensemble de population seraient les plus valables, mais elles sont rares. Le Bureau de Recensement des U.S.A. (1954) estime entre 6 000 et 7 000 le nombre de décès annuels dus au cancer primitif de la vésicule biliaire. BURDETTE (1957) évalue sa fréquence à 2,5 pour 100.000 habitants.







| AUTEURS                  | ANNEE | 1     | 2            | 3             | 4    |
|--------------------------|-------|-------|--------------|---------------|------|
| MAYO                     | 1902  |       | 5 (405)      |               |      |
| BUDAY                    | 1905  |       |              | 1,6 ( 5.530)  | 2,65 |
| STEINHAUS                | 1905  |       |              |               | 8,1  |
| VON BERENCZY<br>et WOLFF | 1922  |       |              | 0,81(19.906)  | 6,96 |
| JUDD et GRAY             | 1932  |       | 0,88(14.487) |               |      |
| ILLINGWORTH              | 1935  |       |              | 0,42( 8.490)  | 2,84 |
| HOCHBERG et<br>KOGUT     | 1939  |       | 2,5 ( 1.080) | 0,65( 1.070)  | 4,40 |
| GRAY et SHARPE           | 1940  |       | 0,72(11.135) |               |      |
| KIRSCHBAUM et<br>KOZOLL  | 1941  |       |              | 0,41(13.330)  | 3    |
| MARTELLI                 | 1949  |       |              | 0,3 (14.738)  |      |
| ARMINSKI(pers)           | 1949  |       | 0,84( 2.500) | 0,53( 1.492)  | 2    |
| (stat)                   | 1949  |       | 1,12(46.480) | 0,43(206.098) | 4,50 |
| JONES                    | 1950  |       | 1,16( 3.000) | 0,34( 8.808)  |      |
| DEMEULENAERE             | 1950  |       |              | 0,50( 6.000)  |      |
| RUSSEL et BROWN          | 1950  | 0,008 |              |               |      |
| ARIANOFF                 | 1951  |       | 3,4 ( 116)   |               |      |
| RIVKIN                   | 1952  |       | 2,3 ( 2.250) |               |      |
| STRAUB et<br>SCHORNAGEL  | 1954  |       |              | 0,92 et 0,95  | 3,8  |
| GRAMPA                   | 1954  |       |              | 0,19( 9.091)  | 1,9  |

| AUTEURS        | ANNEE | 1               | 2             | 3             | 4   |
|----------------|-------|-----------------|---------------|---------------|-----|
| GROSSE         | 1954  |                 |               | 0,88 %        | 3,9 |
| ROLLO et       |       |                 |               |               |     |
| BRESCHI        | 1955  |                 | 2,27 ( 572)   |               |     |
| JESSEPH        | 1955  |                 | 4,6 ( 519)    |               |     |
| KOSANOVIC et   |       |                 |               |               |     |
| STEFANOVIC     | 1956  |                 | 4,8 ( 327)    |               |     |
| BURDETTE       | 1957  | 0,01 (729.613)  |               |               |     |
| ORCEL          | 1958  |                 |               | 0,40 ( 1.500) |     |
| DONHAUSER      | 1958  | 0,083           | 1,3 ( 3.692)  |               |     |
| STRAUCH        | 1960  | 0,04 (178.204)  | 1,41 (34.242) |               |     |
| MORWITZ        | 1960  |                 | 3,1 ( 645)    |               |     |
| MORWIK et      |       |                 |               |               |     |
| HOIVIK         | 1960  |                 |               | 0,35 (11.129) |     |
| MINZI          | 1960  |                 |               | 0,56 ( 3.988) | 2,9 |
| MULIN          | 1961  |                 | 2,8 ( 500)    |               |     |
| HERST          | 1961  | 0,018 (750.000) | 1,8 ( 7.496)  |               |     |
| BOSSART,       |       |                 |               |               |     |
| PATTERSON      | 1962  | 0,02 (100.000)  | 0,82 ( 1.962) | 0,42          |     |
| et ZINTEL      |       |                 |               |               |     |
| RENE           | 1963  |                 | 2,40 ( 500)   |               |     |
| CAS PERSONNELS | 1963  |                 | 3,50 ( 400)   |               |     |

TABLEAU I

Fréquence des cancers primitifs de la vésicule biliaire par rapport au nombre d'hospitalisations (1) ; au nombre d'interventions biliaires (2) ; au nombre d'autopsie (3) ; et au nombre des autres cancers (4). Entre les parenthèses est indiqué le nombre de cas qui a servi à calculer la fréquence exprimée en %.





2°- Les statistiques établies d'après l'ensemble des diagnostics portés dans des Centres hospitaliers donnent des pourcentages variables de 0,008 % (RUSSEL, 1950) à 0,08 % (DONHAUSER, 1958) avec une moyenne de 0,03 à 0,04 %.

3°- Les études les plus nombreuses sont nécropsiques ou chirurgicales.

- La fréquence des cancers primitifs de la vésicule biliaire découverts à l'autopsie est de 0,43 % pour ARMINSKI (1949). Les statistiques plus récentes sont comparables : 0,50 % (DEMEULENAERE, 1950); 0,40 % (ORCEL 1956), 0,35 % (TORVIK et HOIVIK 1960) ; 0,56 % (FINZI, 1960) ; 0,42 % (BOSSART, PATTERSON et ZINTEL, 1962). Les chiffres extrêmes sont de 0,19% (GRAMPA, 1954) et de 0,95 % (STAUB et SCHORNAGEL, 1954). Au cours de 385 autopsies de vieillards, DELARUE, CHOMETTE, et ARYEN découvrent un cancer vésiculaire (soit 0,26 %).

- La fréquence des cancers primitifs de la vésicule biliaire découverts au cours d'interventions chirurgicales sur les voies biliaires, varie suivant les statistiques dans des proportions qui restent sensiblement les mêmes depuis le début du Siècle. ARMINSKI, d'après 46.480 interventions, indique en 1949 une fréquence de 1,22 % avec des extrêmes de 8,7 % (BRUTT, 1906) et de 0,71 (GRAY et SHARPE, 1940). En 1960, STRAUCH, d'après 34.242 interventions, trouve une fréquence de 1,41 % ; les chiffres extrêmes les plus récents sont de 0,82 % (BOSSART, PATTERSON et ZINTEL, 1962) et de 5,3 % (KOLLWITZ, 1959). Au cours de 500 interventions sur la vésicule biliaire, L. RENE en a trouvé 12 soit un pourcentage de 2,4 % (communication personnelle).

4°- La fréquence par rapport aux autres cancers est en moyenne de 4,53 % (ARMINSKI) et varie de 1,9 % (GRAMPA, 1954) à 8,1 % (STEINHAUS, 1905). Les cancers biliaires viennent au 5ème rang des cancers digestifs pour SHELLEY et ROSS, après les



localisations gastrique, colique, caecale, rectale et oesophagienne ; au 6ème rang pour BOYCE et MAC FETRIDGE après les localisations gastrique, colique, caecale, rectale, anale ; au 6ème rang également pour SHERLOCK après les localisations gastrique, colique, rectale, oesophagienne et pancréatique.

5°- La fréquence du cancer de la vésicule biliaire par rapport aux cancers biliaires extra-hépatiques est intéressante à considérer : elle est environ de 50 %. NEIBLING, DOCKERTY et WAUGH (1949), sur 217 cancers biliaires, comptent 107 cancers vésiculaires, 66 cancers de la voie biliaire principale, 44 de l'ampoule de Vater ; GOLDENBERG (1953) sur 66 cancers biliaires extra-hépatiques observés de 1927 à 1951, signale 30 cancers vésiculaires. Les 23 cancers biliaires publiés par ORCEL en 1956 comportent 9 cancers vésiculaires. FINZI (1960) possède 34 cancers vésiculaires sur 46 cancers biliaires extra-hépatiques. Enfin sur 385 autopsies DELARUE, CHOMETTE et ARYEN découvrent un cancer vésiculaire et un cancer de l'ampoule de Vater.

Il n'existe pas de différences significatives entre les statistiques anciennes et récentes pour préjuger d'une diminution de fréquence de ce cancer ou d'une augmentation comme le prétendent GRADISCHNIG, WEYER, KUTSCHERA et BLACKL.

En résumé, le cancer de la vésicule biliaire est découvert dans 0,30 à 0,40 % des autopsies et au cours de 1 à 4 % des interventions chirurgicales sur les voies biliaires ; il représente 3 à 4 % de toutes les tumeurs et la moitié environ des localisations néoplasiques biliaires extra-hépatiques.

## II- LE SEXE

Le cancer primitif de la vésicule biliaire est nettement plus fréquent chez la femme que chez l'homme.

Parmi nos 52 observations, nous comptons 41 femmes (78,8 %) et 11 hommes (21,2 %). (Figure I).



# REPARTITION DES 52 CAS DE CANCER DE LA VESICULE SELON

## LE SEXE ET L'AGE

Figure 1

Femmes

-  femmes
-  hommes
-  lithiasiques

Hommes

Ensemble

40-49

50-59

60-69

70-79

80-89

90-99

Groupes d'âges (années)

40

35

30

25

20

15

10

5







Les auteurs qui s'appuient sur un nombre suffisant de cas estiment que 75 % environ des malades porteurs de cancer vésiculaire sont des femmes : ARMINSKI (73,1 %), STRAUCH (75,3%), GERST (78,7 %). C'est essentiellement dans les publications ne comportant qu'un nombre limité d'observations que sont relevées de grandes variations allant de 27 % (d'AUNOY) à 95 % et même 100 % (Tableau II).

Ce cancer représente d'ailleurs 7,9 % (HYDEN) et 9 % (FINNEY) des tumeurs malignes du sexe féminin, contre 3,62% (HYDEN) et 2,5 % (FINNEY) chez l'homme.

Pour GRADISCHNIG (1959), le nombre des grossesses serait plus élevé chez les femmes développant un cancer de la vésicule biliaire que dans le reste du groupe considéré ; chez nos malades étudiées à ce point de vue, le nombre de grossesses s'échelonne de 0 à 14 et aucune conclusion ne peut en être tirée.

### III- L'AGE

L'âge de découverte de ce cancer est relativement tardif : 93,3 % de nos malades ont plus de 50 ans, 73 % plus de 60 ans (figure I).

Les âges extrêmes sont de 48 et 90 ans pour les femmes et de 48 et 76 ans pour les hommes.

L'âge moyen est de 65 ans, sensiblement le même pour les femmes et les hommes.

L'âge de fréquence maxima est plus tardif chez l'homme (70 à 79 ans) que chez la femme (60 à 69 ans) ; la courbe de fréquence suivant l'âge est chez l'homme régulièrement croissante alors que chez la femme elle présente un sommet à 60-69 ans et décroît ensuite. Ce décalage a été également signalé par BOSSARD, PATTERSON et ZINTEL.





| AUTEURS                       | ANNEE | Nbre<br>de<br>cas | %<br>FEMMES | AGE<br>MOYEN | AGES<br>LIMITES | LITHIASSE |       |
|-------------------------------|-------|-------------------|-------------|--------------|-----------------|-----------|-------|
|                               |       |                   |             |              |                 | +         | -     |
| DURAND-FARDEL                 | 1840  | 3                 | 100 %       | 73           | 72-75           | 100 %     |       |
| MORIN                         | 1891  | 7                 | 71,4 %      | 58,1         | 50-65           | 100 %     |       |
| SALMON                        | 1930  | 15                | 80 %        | 61,1         | 43-78           | 91 %      |       |
| ILLINGWORTH                   | 1935  | 50                | 80 %        |              |                 | 81,5 %    |       |
| BOYCE et<br>Mc PETRIDGE       | 1936  | 23                | 56 %        |              |                 |           |       |
| GRAY et SHARPE                | 1940  | 291               | 72 %        |              |                 | 50 %      |       |
| LICHTENSTEIN et<br>TANNENBAUM | 1940  | 71                | 59 %        |              | 36-84           | 69,3 %    |       |
| ARMINSKI (st.)<br>(pers.)     | 1949  | 1388              | 73,1 %      |              |                 | 73,2 %    |       |
|                               | 1949  | 25                | 95 %        | 58,7         | 44-77           | 80 %      |       |
| DEMEULENAERE                  | 1950  | 8                 | 100 %       | 64,1         | 62-74           |           |       |
| JONES                         | 1950  | 50                | 72 %        |              |                 | 82 %      | 2 %   |
| RIVKIN                        | 1952  | 52                | 90,1 %      | 59           |                 |           | 7,7 % |
| CARDINAL                      | 1953  | 27                | 92,5 %      | 60           | 48-70           | 68,7 %    |       |
| GLENN et HAYS                 | 1954  | 68                | 73 %        | 61           | 37-83           | 90 %      |       |



| AUTEURS                           | ANNEE | Nbre<br>de<br>cas | %<br>FEMMES      | AGE<br>MOYEN | AGES<br>LIMITES | LITHIASSE |        |
|-----------------------------------|-------|-------------------|------------------|--------------|-----------------|-----------|--------|
|                                   |       |                   |                  |              |                 | +         | -      |
| GRAMPA                            | 1954  | 17                | 70,6 %           | 64,8         |                 | 65 %      |        |
| FRAISSE et<br>HUSSEIN             | 1954  | 24                | 83,3 %           |              |                 |           |        |
| ROLLO et BRESCHI                  | 1955  | 13                | 84,6 %           |              | 55-65           |           |        |
| GALLARD- ESQUERDO                 | 1957  | 20                | 95 %             |              | 73              | 65 %      |        |
| BURDETTÉ                          | 1957  | 74                | 70 %             | 67           | 41-86           | 55,5 %    | 14,9 % |
| DONHAUSER                         | 1958  | 52                | 61,4 %           |              |                 | 80,7 %    |        |
| FINZI                             | 1960  | 34                | 79,4 %           | mx 60        |                 |           |        |
| KRAMER                            | 1960  | 60                | 76 %             |              |                 |           |        |
| STRAUCH (st.)<br>(pers.)          | 1960  | 1061<br>70        | 75,3 %<br>77,1 % | 67,9         | 29-87           | 54,3 %    | 8,6 %  |
| GERST                             | 1961  | 132               | 78,7 %           | 61           | 36-84           |           |        |
| BOSSART<br>PATTERSON et<br>ZINTEL | 1962  | 72                | 72,2 %           | 62,8         | 40-89           |           |        |
| CAS PERSONNELS                    | 1963  | 52                | 78,8 %           | 65,2         | 48-90           | 65,3 %    | 34,7 % |

TABLEAU II

GENERALITES CONCERNANT LE SEXE, L'AGE ET LA FREQUENCE DE LA LITHIASSE  
CHEZ LES MALADES ATTEINTS D'UN CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE.



Dans la littérature, les moyennes d'âge relevées varient de 58 à 67 ans avec un âge optimum situé dans la 6ème décennie (Tableau II).

Les cancers vésiculaires sont très rares avant l'âge de 30 ans. Dans sa thèse (1891) MORIN signale un squirrhe vésiculaire observé par MARKHAM chez une jeune fille de 20 ans. Des observations ont été rapportées concernant des sujets âgés de 22 ans (PROESCHER), 24 ans (RHODES et GREENBLATT), 25 ans (KAUFMANN, HAAS, CHAVANNAZ et MILLER), 28 ans (COOPER) et 29 ans (STRAUCH). On a même publié des cas plus précoces 13 ans (BIERING), 14 et 15 ans (ARMAZ-CRUZ). Enfin, l'une des trois malades récemment étudiées par P. LEONARD était âgée de 21 ans.

#### IV- LA RACE

Tous nos malades sont des Européens de race blanche.

Différentes études ont montré qu'il existait des variations à la fois raciales et régionales. Chez les Noirs Américains la fréquence du cancer vésiculaire est très inférieure à celle des Blancs, alors que chez les Noirs Africains il est exceptionnel : BECKER et CHATGIDAKIS en Afrique du Sud, sur des séries autopsiques, trouvent 0,6 % de cancers vésiculaires chez les Blancs, 0,08 % chez les Noirs. De même, alors que les Japonais se comportent comme les blancs vis à vis de cette affection, les Chinois en seraient généralement épargnés. Cette étude épidémiologique pourra peut être apporter quelque lumière sur la pathogénie de ce cancer.



## PREMIERE PARTIE

---

### ETUDE CLINIQUE

Au cours de l'étude clinique de ces 52 malades porteurs d'un cancer de la vésicule biliaire, nous envisagerons successivement :

- les antécédents et les facteurs associés, en particulier la lithiase biliaire ;
- les modes de début ;
- la symptomatologie à la période d'état ;
- les explorations para-cliniques qui peuvent aider au diagnostic.





### CHAPITRE III

-----

#### ANTECEDENTS ET FACTEURS ASSOCIES

Par l'étude analytique et comparative des antécédents pathologiques de nos 52 malades, nous avons essayé de préciser certaines données dont l'intérêt ressort essentiellement des discussions concernant les problèmes étio-pathogéniques posés par le cancer primitif de la vésicule biliaire :

- fréquence d'une lithiase vésiculaire associée ;
- existence d'une tumeur bénigne antérieure ;
- existence d'une symptomatologie digestive ancienne, évoquant une origine biliaire ;
- association avec des affections extra-biliaires.

#### I- LITHIASE

La fréquence de l'association lithiase-cancer est communément admise. Parmi les 52 malades atteints de cancer vésiculaire, 34 sont porteurs de lithiase vésiculaire, soit 65,3 % d'entre eux ; l'absence de lithiase est vérifiée chez les 18 autres malades, soit dans 34,7 % de nos observations.

La fréquence de cette association nous est apparue différente chez la femme et chez l'homme : en effet, dans notre série, 31 femmes sur 41 sont lithiasiques, soit 75,6 % alors que seulement 3 hommes sur 11 sont porteurs de lithiase (soit 27,2 %). CETTE DIFFERENCE SUIVANT LE SEXE MERITE D'ETRE SOULIGNEE (Fig. 2).

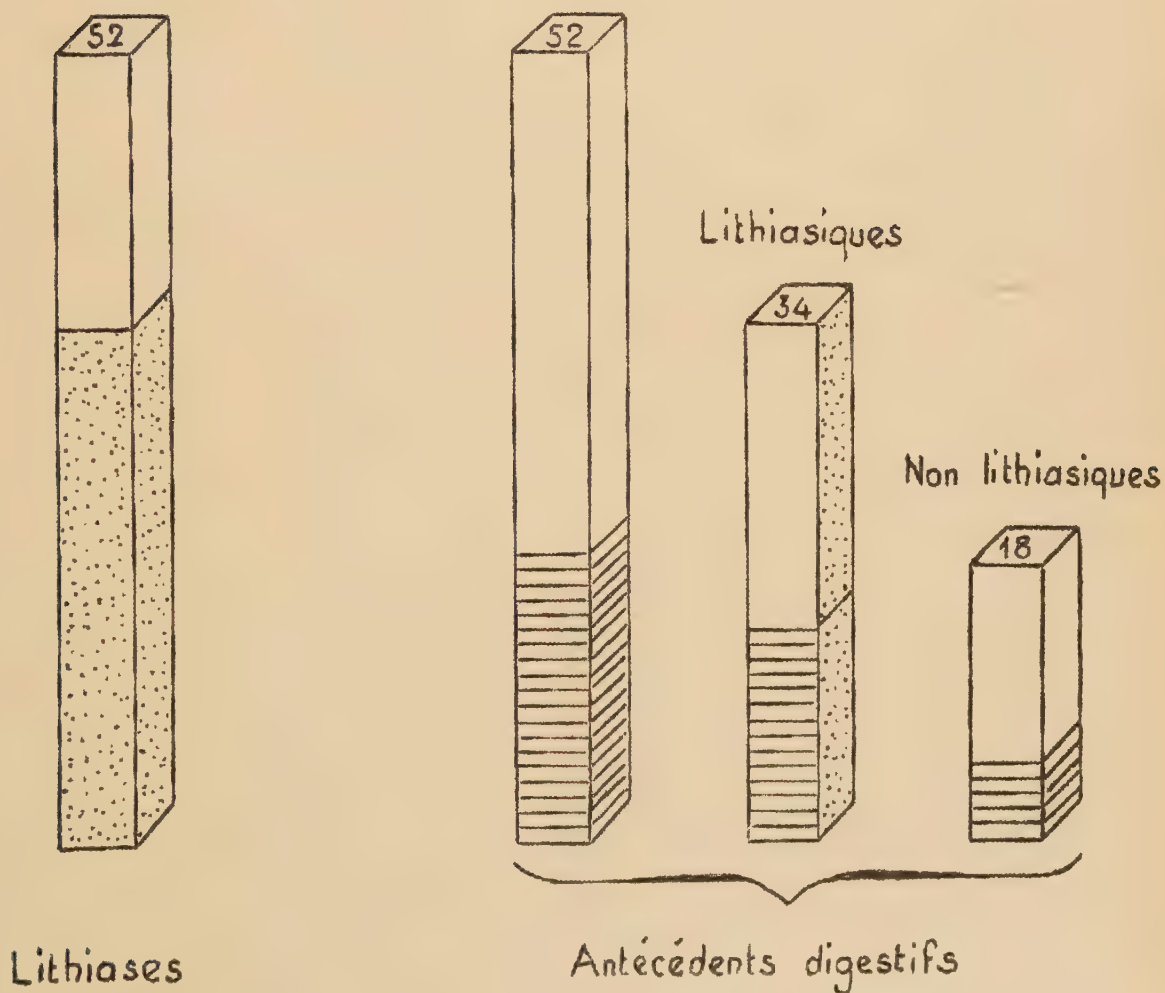


INCIDENCE DE LA LITHIASÉ VÉSICULAIRE ET DES ANTECEDENTS  
DIGESTIFS ÉVOQUANT UNE AFFECTION BILIAIRE DANS 52 OBSERVATIONS  
DE CANCER DE LA VÉSICULE BILIAIRE

Figure 2

 lithiasiques  
 antécédents digestifs

Ensemble des malades







L'incidence de la lithiase est diversement évaluée (Tableau II) variant de 50 % (GRAY et SHARPE) à 100 % (JANOWSKI), avec une moyenne de 73,2 % (ARMINSKI). Un certain nombre de statistiques sont d'ailleurs discutables. En effet, si l'on compare les pourcentages de lithiasiques et de non-lithiasiques donnés par certains auteurs, on s'aperçoit que la présence ou l'absence de calculs n'est pas précisée dans un nombre parfois important de cas : 16 % (JONES), 11,5 % (RIVKIN), 29,6 % (BURDETTE), 37,6 % (STRAUCH). La fréquence de l'association lithiase-cancer, calculée ainsi à partir de données incomplètes, ne paraît donc pas valable.

## II- TUMEUR BENIGNE VESICULAIRE PREEXISTANTE

Chez aucun de nos malades la présence d'une tumeur bénigne préexistante de la vésicule biliaire n'a pu être prouvée, ni par des examens radiologiques antérieurs, ni sur des arguments anatomo-pathologiques.

Le problème de la dégénérescence des tumeurs bénignes est difficile à résoudre. PHILIPPS, sur 500 papillomes n'a trouvé qu'un seul cancer ; MORHARD, sur 500 tumeurs bénignes n'a trouvé qu'un seul cancer ; SHEPARD n'en signale aucun sur 103 adénomyomes et un sur 45 polypes.

Récemment (1962), SELZER, DOCKERTY, STAUFFER et PRIESTLEY n'ont rencontré aucune image suspecte à l'examen de 70 vésicules non lithiasiques opérées pour tumeur bénigne (17 adénomyomes, 7 polypes inflammatoires, 43 polypes métaboliques, 3 adénomes vrais) ; d'autre part, en reprenant 107 lésions polypeuses observées à la MAYO CLINIC, ils n'ont constaté que deux fois des anomalies cytologiques sur des vésicules qui étaient en même temps lithiasiques. Enfin EELKEMA, avec un recul de 15 années, n'a observé aucune évolution néoplasique chez 226 sujets porteurs de tumeurs bénignes vésiculaires.



Cependant, des cas ont été publiés, rapportant l'apparition de cancers sur des lésions bénignes : adénomyomes (WELLBROCK, EISERTH) ou polypes (TABAH et Mc NEER ; OCHSNER et GAGE).

Cette discussion mérite d'être envisagée à la lumière de ce que nous savons actuellement sur les tumeurs bénignes de la vésicule. En effet, les polypes inflammatoires et les polypes métaboliques ne peuvent être considérés comme de véritables tumeurs ; les adénomyomatoses sont également discutables en tant que telles ; finalement le nombre de tumeurs vraies de nature bénigne est peu important et le problème de leur dégénérescence ne se pose que dans des cas exceptionnels.

### III- ANTECEDENTS DIGESTIFS EVOQUANT UNE ORIGINE BILIAIRE

Chez nos 52 malades, des renseignements relativement précis ont pu être obtenus concernant leurs antécédents digestifs (Figure 2).

L'ancienneté des symptômes s'échelonne de 4 à 40 ans, les manifestations apparues depuis un an ou moins étant considérées comme révélatrices du cancer vésiculaire et non comme des signes d'infection préexistante. Ce passé pathologique date de plus de 10 ans dans 11 cas et cette constatation concorde avec celle de GLENN et HAYS.

Parmi nos 52 observations :

- 19 fois, soit dans 36,5 % des cas, existait un passé pathologique évoquant une affection biliaire et le diagnostic de lithiase fut confirmé sur pièce 14 fois ;

- mais, chez 33 patients, dans 63,4 % des cas, aucun trouble suspect n'était trouvé antérieurement ; or 20 d'entre eux avaient une lithiase biliaire, ce qui montre une nouvelle fois l'extrême latence de cette affection.



Au total :

- Parmi les 34 lithiasiques (31 femmes et 3 hommes), la lithiase s'était manifestée 14 fois plusieurs années avant la découverte du cancer. Il s'agissait 10 fois de crises de coliques hépatiques typiques, associées 2 fois à des crises de cholecystite aiguë ; dans 2 cas, il s'agissait de vagues douleurs épigastriques ou sous-costales droites et dans 2 autres enfin de phénomènes dyspeptiques hyposthéniques. Donc, lorsque la lithiase a donné lieu à des symptômes cliniques (dans 41,1 % des cas) ceux-ci consistaient essentiellement, en des douleurs et plus particulièrement des crises typiques de coliques hépatiques. Mais chez 20 d'entre eux la lithiase n'avait donné aucune symptomatologie : 19 fois elle était ignorée, 1 fois elle avait été décelée fortuitement sur des clichés où elle était spontanément visible. Aucun des 3 hommes n'avait souffert de sa lithiase. Donc, chez 58,8 % de ces malades porteurs d'un cancer vésiculaire, la lithiase associée était absolument latente.

- Parmi les 18 sujets indemnes de lithiase (10 femmes, 8 hommes), on retrouve 5 fois une symptomatologie (soit dans 27,8 % des cas) : douleurs imprécises de l'hypochondre droit (4 fois), et une dyspepsie biliaire (1 fois). Chez 13 d'entre eux, soit dans 72,2 % des cas, il n'existait aucun passé suspect.

Les données de la littérature sur ce problème sont très variables : ARMIINSKI estime que 52 % des malades ont un passé biliaire mais ce chiffre est une moyenne établie sur des données discordantes (13,2 % pour MATTSON, 29,1 % pour KIRSHBAUM et KOZOLL, 79,2 % pour VADHEIM, 92,6 % pour JUDD et GRAY).

L'ancienneté des symptômes est également diversement interprétée : alors que pour FORTNER 50 % des malades ont des antécédents biliaires depuis plus de 10 ans, ce pourcentage tombe





à 30 % pour GERST et à 19 % pour GLENN et HAYS. De même, alors que 17 des 20 malades de GALLARD-ESQUERDO ont un passé biliaire datant de plus de 5 ans, TORVIK et HOIVIK n'en relèvent que 7 fois sur 39 malades dont le cancer vésiculaire est certain. La plus longue histoire pathologique semble être celle d'une malade de PERRUCCI qui souffrait depuis 60 ans. Ces symptômes auraient déjà été responsables d'une intervention chirurgicale antérieure chez 6 % des 362 malades étudiés à ce point de vue par ARMINSKI.

### III- AFFECTIONS EXTRA-VESICULAIRES ASSOCIEES

a- Chez 3 malades, l'atteinte vésiculaire avait été précédée ou était accompagnée d'une autre localisation néoplasique. Une malade avait eu un cancer du sein en 1943 et un cancer du col utérin en 1945 ; une autre un cancer du col utérin en 1941 et un cancer d'une grande lèvre en 1947. Chez une troisième malade enfin, c'est l'autopsie qui nous a permis de découvrir un cancer du rein associé. Cette proportion de cancer multiple (5,7 %) s'explique par l'âge avancé des malades.

De tels faits sont signalés par différents auteurs. GALLARD ESQUERDO rapporte chez 4 de ses 20 malades l'association d'un cancer vésiculaire avec un cancer des voies urinaires de l'estomac, du poumon, de l'utérus. MALLORY signale une association avec un cancer de l'estomac.

En pathologie générale, la fréquence des cancers doubles ou multiples est diversement évaluée ; 1,77 % pour KIRSHBAUM et SHIVELY, 1,58% pour FRIED, 3,9 % pour WARREN et GATES ; DELARUE, CHOMETTE et ARYEN trouvent 4 cancers doubles sur 68 tumeurs malignes découvertes à l'autopsie de 385 vieillards.



b- La relative fréquence des affections cardio-vasculaires associées (7 cas) s'explique par l'âge relativement avancé des malades ; 4 étaient porteurs de séquelles d'infarctus du myocarde, associées une fois à un rétrécissement aortique et à une artérite ; un autre était porteur d'un bloc de branche complet et deux autres avaient une hypertension élevée.

De vagues douleurs articulaires sont signalées chez de nombreux patients (la moitié environ) mais trois seulement avaient une activité réduite du fait d'arthroses particulièrement douloureuses.

EN CONCLUSION - La lithiase est loin d'être obligatoirement associée au cancer vésiculaire, surtout chez l'homme ; lorsqu'elle existe, sa latence fréquente est remarquable. De même, l'absence de passé pathologique chez plus de 70 % des sujets non lithiasiques, nous paraît devoir réduire le rôle d'éventuelles affections inflammatoires antérieures dans le déterminisme de ce cancer.





## CHAPITRE IV

---

### M O D E S   D E   D E B U T

Il est illusoire de vouloir décrire les signes de début du cancer vésiculaire. En effet, pendant une période d'une durée impossible à préciser et certainement variable, son évolution est asymptomatique.

Lorsque le cancer de la vésicule se manifeste, la lésion néoplasique a déjà pris un important développement et les symptômes sont dus en grande partie à son extension, ce qui rend vaines toutes les tentatives thérapeutiques. Déjà DURAND-FARDEL écrivait qu'une affection cancéreuse de la vésicule biliaire ne donnera guère lieu à des symptômes caractérisés que lorsqu'elle gagnera le foie lui-même ou les conduits biliaires ou le canal intestinal.

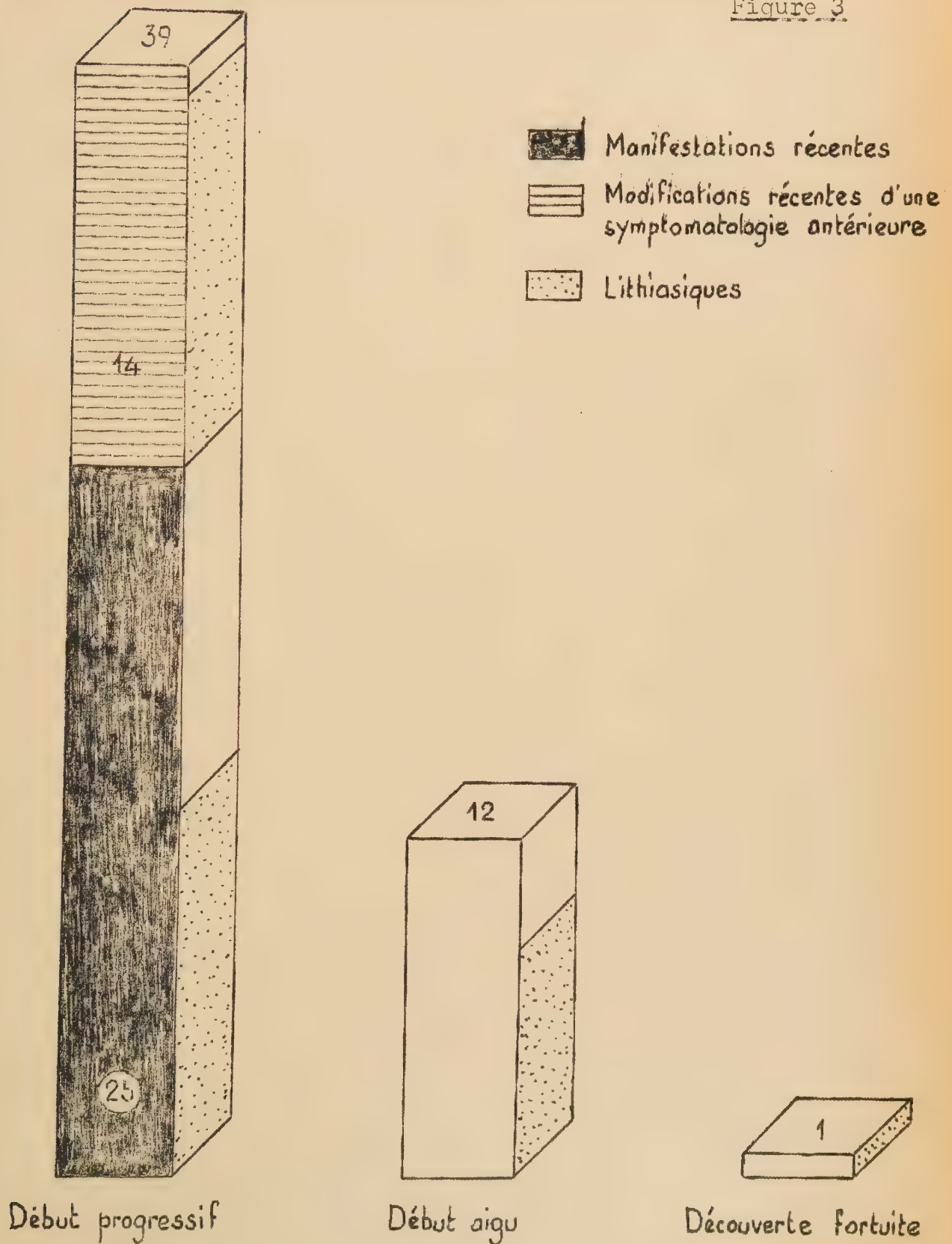
Cependant, la symptomatologie révélatrice peut être en rapport avec une pathologie associée, relevant soit d'une lithiase préexistante, soit de lésions inflammatoires d'accompagnement ; elle peut alors conduire à l'intervention et permettre un diagnostic plus précoce du cancer.

1°- Une fois seulement (figure 3) la découverte du cancer fut vraiment fortuite chez une femme en bon état général qui souffrait de coliques hépatiques intermittentes et avait demandé à être cholécystectomisée avant d'entreprendre un voyage (Obs. 45). Cette malade est en excellent état général et fonctionnel 2 ans après l'intervention.



MODES DE DEBUT DANS 52 OBSERVATIONS DE CANCER DE LA  
VESICULE BILIAIRE

Figure 3



100

100

100

100  
100  
100  
100

100

100

2°- Dans la majorité des cas, la symptomatologie qui conduisit à consulter fut progressive : il en fut ainsi dans 39, soit 75 % de nos observations. Deux éventualités peuvent se produire (Fig. 3) :

- il peut s'agir de la modification progressive d'une symptomatologie antérieure ;

- il peut s'agir de l'apparition progressive d'une symptomatologie chez des sujets en bonne santé apparente.

A- La modification de symptômes antérieurs revêt une importance considérable sur laquelle tous les auteurs ont insisté (FORTNER ; ARMINSKI ; STRAUCH). Ce mode de début est retrouvé dans 80,3 % des cas pour VADHEIM et existe dans 25 % des observations de GERST.

Cette éventualité s'est produite dans 14 de nos observations (26,9 %) et 13 fois il s'agissait de lithiasiques.

L'apparition de 3 ordres de faits **est à retenir** :

- L'apparition d'une altération de l'état général et singulièrement d'un amaigrissement chez des sujets dont les symptômes fonctionnels étaient jusque là bien supportés. Cet amaigrissement peut s'accompagner d'asthénie et de fièvre. Ce mode de début est retrouvé 10 fois dans ce lot de 14 malades. Il existe dans 80 % des cas pour RUSSEL et BROWN.

- L'installation progressive d'un ictère d'abord isolé puis accompagné de douleurs et de fièvre. Ce mode de début est retrouvé dans 3 observations.

- Les modifications des caractères des douleurs. La majorité des auteurs insistent sur le fait que les crises douloureuses deviennent plus intenses, plus rapprochées, réagissent moins bien aux antalgiques et présentent souvent des irradiations atypiques. Leur caractère provoqué par les aliments





disparaît et entre les crises persiste un fond douloureux permanent. Cependant quelques auteurs (GALLARD ESQUERDO) signalent au contraire que la découverte du cancer est précédée d'un espacement des crises douloureuses qui peuvent être remplacées par un syndrome dyspeptique continu.

Parmi nos malades, une seule (obs. 39) a été alertée par une modification progressive d'un syndrome douloureux antérieur: les crises douloureuses cédèrent la place à des douleurs sourdes et continues.

Il nous semble que le changement de type des douleurs, indéniable, survient à une période plus tardive et que lorsqu'elles sont inaugurales elles font partie d'un syndrome aigu (cholécystite, angiocholite).

B- L'apparition de symptômes cliniques chez des sujets en bonne santé apparente fut le signe d'alarme chez 25 malades. Il s'agissait 13 fois de lithiasiques, 12 fois de patients indemnes de lithiase. Les premières manifestations furent :

- des douleurs isolées de l'hypochondre droit ou de l'épigastre (6 fois) qui accompagnèrent une fois la constitution d'une sténose du pylore révélatrice comme dans une observation de FRAISSE et HUSSEINI;

- une altération de l'état général avec amaigrissement inexpliqué et asthénie (7 fois) ;

- l'association de douleurs et d'une altération de l'état général (7 fois) ;

- un ictère progressif (3 fois) ;

- une tumeur de l'hypochondre droit (2 fois).



3°- L'apparition d'une symptomatologie bruyante est une éventualité plus rare mais non exceptionnelle qui devrait théoriquement permettre un diagnostic plus rapide (Figure 3).

Chez 12 de nos malades (soit 23 % d'entre eux) le début clinique se fit sur un mode aigu. Parmi ceux-ci 4 étaient indemnes de lithiase ; 8 étaient porteurs d'une lithiase qui ne s'était manifestée cliniquement que 3 fois. Cette symptomatologie bruyante fut :

- une crise douloureuse d'intensité extrême (5 fois) ;
- un syndrome d'infection biliaire grave (4 fois) ;
- une hémorragie digestive (1 fois) ;
- un syndrome pseudo-grippal (2 fois).

a- Les crises douloureuses réalisent le plus souvent des crises de coliques hépatiques typiques dans leur siège et leurs irradiations ; mais remarquables en général par leur survenue spontanée sans cause déclenchante, et leur violence extrême ; parfois elles sont de siège ectopique, plus localisées et non paroxystiques ; elles sont irrégulièrement accompagnées ou suivies de fièvre ou d'ictère. Parmi les 4 lithiasiques de ce groupe, 2 avaient une lithiase latente, une lithiase qui avait donné lieu à une crise douloureuse 30 ans avant, un autre avait déjà eu quelques crises douloureuses d'intensité moindre.

Trois malades furent opérés au cours des 2 mois qui suivirent l'épisode douloureux aigu : ils présentaient déjà un cancer infiltrant (obs. 3-44) et métastatique (obs. 29). Les deux autres moururent 10 mois (obs. 4) et 8 mois (obs. 19) après le début douloureux avec un cancer infiltrant et métastatique.

b- Les symptômes d'une infection biliaire grave furent 3 fois ceux d'une cholécystite aiguë, 1 fois ceux d'une angiocholite. Cette possibilité est reconnue par de nombreux auteurs (SALMON ; DELANNOY et LAGACHE ; FRAISSE et HUSSEINI).



- Les crises de cholécystite aiguë ne présentèrent aucun caractère particulier en dehors de l'inefficacité des thérapeutiques médicales, ce qui conduisit à une intervention immédiate. Deux malades dont l'un était exempt de lithiasse (obs. 28) et l'autre avait des manifestations lithiasiques anciennes (obs. 37) étaient porteurs de cancers déjà évolués ; chez le troisième l'intervention permit de découvrir à la fois une lithiasse et un cancer indiscutable ; une cholécystectomie fut pratiquée et le malade est actuellement en bonne santé, 23 mois après l'intervention (obs. 46).

- Une angiocholite pseudo-palustre grave est survenue chez une malade porteuse d'une lithiasse latente (obs. 31) ; l'intervention 4 mois plus tard découvrit un cancer très évolué à type de grosse masse hépato-vésiculaire.

c- Un épisode pseudo-grippal avec fièvre élevée et frissons marqua le début de la maladie, chez deux malades, précédant nettement l'ictère et l'altération de l'état général (obs. 22-34). Deux mois après cet épisode fébrile, l'un des malades porteur d'une lithiasse latente mourut avec des métastases diffuses ; l'autre fut opéré ce qui permit de découvrir un cancer infiltrant sur une vésicule non lithiasique (obs. 34).

d- Un melaena amena à consulter une malade non lithiasique qui n'accepta l'intervention que plusieurs mois après. Il semble que les hémorragies macroscopiques soient exceptionnelles comme première manifestation du cancer vésiculaire.

e- Des complications peuvent marquer le début clinique de la maladie : fistule ou rupture de la vésicule (SOLE ; PIULACHS et PARAVISINI ; DA SILVA PRADO ; MAGGI ; MEEROFF et MARGULIS). Nous n'avons pas d'exemple de cette éventualité. Chez l'une de nos malades fut trouvée à l'intervention une fistule infundibulo-jéjunale qui n'avait pas donné lieu à une traduction clinique (obs. 36).





EN CONCLUSION, la symptomatologie du cancer de la vésicule biliaire apparaît dans la plupart des cas de façon progressive ; nous insistons sur l'importance de la modification des troubles antérieurs chez les lithiasiques et l'apparition d'une symptomatologie qui révèle une lithiase latente. Cependant la survenue d'un syndrome aigu peut conduire à une intervention rapide : même dans ces cas on peut avoir la surprise de découvrir un cancer déjà infiltrant et métastatique, ce qui prouve bien la latence initiale de cette affection. Dans l'ensemble, c'est en moyenne 3 mois 1/2 après la première manifestation que les malades sont venus consulter ; ce chiffre est très voisin de celui de STRAUCH (3,25 mois).



## CHAPITRE V

-----

### P E R I O D E D'E T A T

Très rapidement après l'apparition des premières manifestations pathologiques, le tableau clinique se complète ; il associe des symptômes fonctionnels et physiques traduisant une atteinte des voies biliaires et des signes généraux faisant redouter une affection maligne (Tableau III et Figure 4).

Parmi ces symptômes, trois ont une importance majeure du fait de leur fréquence :

- les douleurs ;
- l'altération de l'état général ;
- l'ictère.

Leur association est très évocatrice d'autant plus qu'ils sont fréquemment accompagnés d'une tumeur de l'hypochondre droit.

La prééminence de l'un d'eux a permis à certains auteurs d'isoler différentes formes cliniques qui sont, à notre avis, trop schématiques : formes biliaires et formes hépatiques (LANCEREAUX) ; formes douloureuses, tumorales, ictériques et pseudo-lithiasiques (CARNOT et SALMON).

#### I- LA DOULEUR

est le symptôme le plus fréquemment retrouvé. Elle existe chez 42 de nos malades soit dans 80,7, % des observations.

Elle siège par ordre de fréquence :

- dans l'hypochondre droit (29 fois), plus ou moins haut, parfois à la base du thorax, tantôt franchement latérale, tantôt débordant sur la région épigastrique (7 fois) ;





| AUTEURS                            | DOULEURS | ANOREXIE | AMAIGR <sup>t</sup> | ASTHENIE | ICTERE | FIEVRE | HEPATO-<br>MEGALIE | TUMEUR | ASCITE |
|------------------------------------|----------|----------|---------------------|----------|--------|--------|--------------------|--------|--------|
| BOYOE et<br>Mc FETRIDGE 1936       | 83,3     |          | 58,3                |          | 45,8   |        | 50                 | 58,3   |        |
| HOCHBERG et<br>KOGUT 1939          | 83,8     |          | 51,5                |          | 25,8   |        | 70,9               | 90,2   |        |
| LIEBOWITZ 1939                     | 67,7     |          | 64,2                |          | 46,4   |        |                    | 60,7   |        |
| LICHTENSTEIN<br>et TANNENBAUM 1940 | 66,6     |          | 57,3                |          | 54,6   |        | 54,6               | 41,3   |        |
| LAM 1940                           | 88,2     |          | 38,2                |          | 52,9   |        | 47,6               | 35,2   |        |
| KIRSHBAUM et<br>KOZOLL 1941        | 61,8     |          | 56,3                |          | 61,8   |        | 63,6               | 30,9   |        |
| ARMINSKI 1949                      | 76,1     |          | 64,1                |          | 57,7   |        | 50                 | 53,2   | 21     |
| JONES 1950                         | 66       | 40       | 70                  |          | 70     |        |                    | 46     |        |
| RUSSEL et<br>BROWN 1950            | 72,4     | 55,1     | 79,3                |          | 55,1   |        |                    | 58,6   |        |
| GLENN et<br>HAYS 1953              |          |          |                     |          | 44     |        |                    |        |        |



| AUTEURS                           | DOULEURS     | ANOREXIE     | AMAIGR. <sup>t</sup> | ASTHENIE | ICTERE       | FIEVRE | HEPATO-<br>MEGALIE | TUMEUR       | ASCITE |
|-----------------------------------|--------------|--------------|----------------------|----------|--------------|--------|--------------------|--------------|--------|
| FRAISSE et<br>HUSSEINI 1954       | 37,5         |              |                      |          | 35,7         |        |                    | 50           |        |
| HOEWITZ 1956                      | 85           | 25           | 30                   |          | 30           |        |                    |              |        |
| GALLARD-<br>ESQUERDO 1957         | 45           | 35           | 75                   |          | 60           |        |                    | 10           |        |
| JESSEPH 1958                      | 79,1         | 37,2         | 33,3                 |          | 62,5         |        |                    | 62,5         |        |
| FORTNER 1958                      | 75           |              | 60                   |          | 50           |        | 50                 | 50           |        |
| GRADISCHNIG 1959                  | 51,6         |              |                      |          | 58,4         |        |                    |              |        |
| STRAUCH<br>(pers.<br>(stat.) 1960 | 88,5<br>66,1 | 55,6<br>39,7 | 50<br>59,1           |          | 37,1<br>50,9 |        |                    | 62,8<br>39,9 |        |
| KRAMER 1960                       | 76,6         | 51,5         | 48,3                 |          |              |        |                    | 41,6         | 16     |
| CAS PERSONNELS                    | 80,7         | 61,5         | 61,5                 | 59,5     | 53,8         | 51,9   | 40                 | 38,4         | 11,5   |

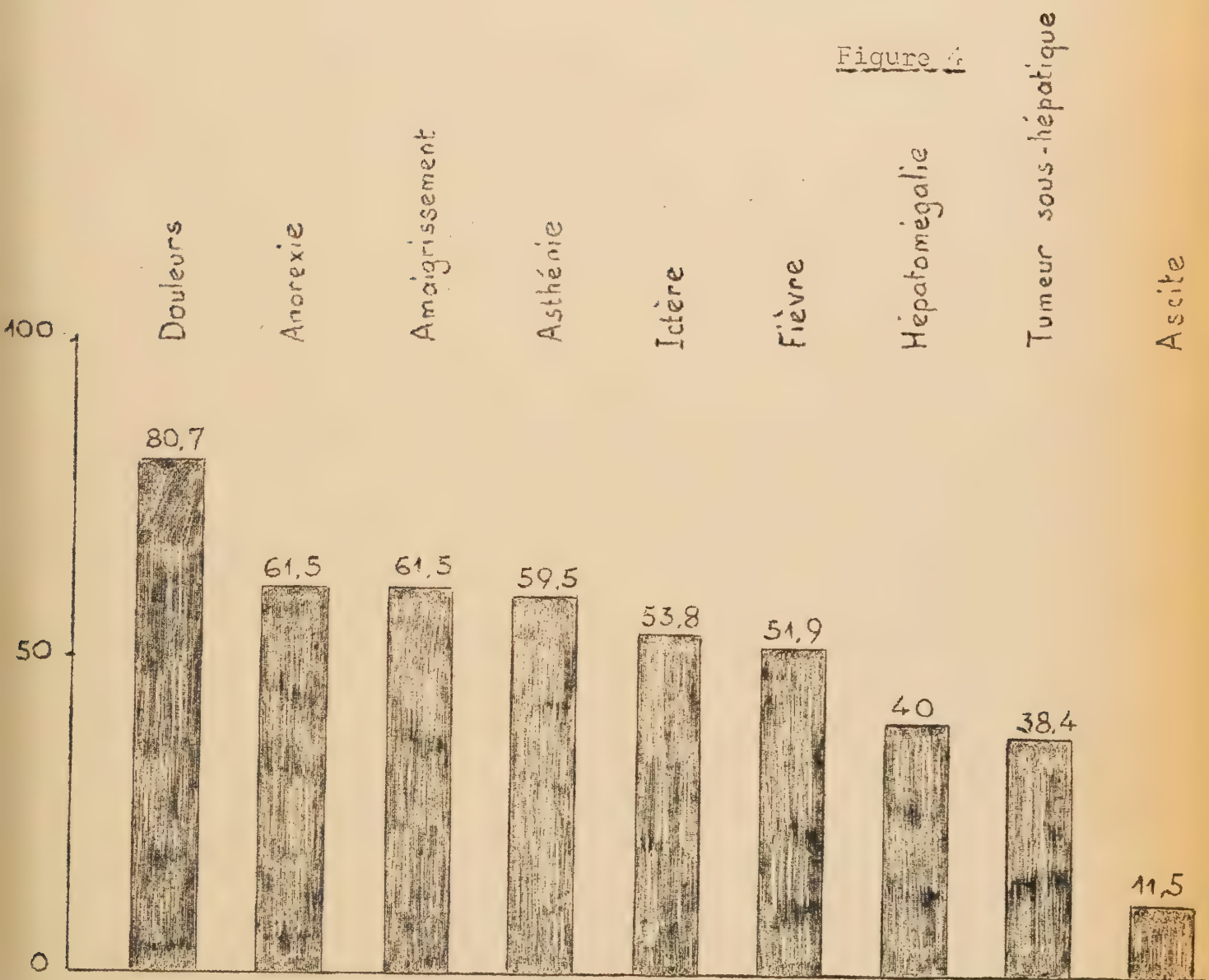
TABLEAU III

SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE DU CANCER VESICULAIRE  
FREQUENCE EXPRIMEE EN %.



FREQUENCES RESPECTIVES DES PRINCIPAUX SYMPTOMES DANS  
52 OBSERVATIONS  
DE CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

Figure 4





- dans la région épigastrique (8 fois) ;
- dans une région inhabituelle : sous-ombilicale (obs.14) lombaire droite (obs. 23), ou gauche (obs. 9), sous-costale gauche (obs. 18), suivant le trajet colique (obs. 4).

Dans la moitié des cas, elle est localisée et invariable dans son siège. Lorsqu'elle s'accompagne d'irradiations douloureuses, celles-ci sont le plus souvent ascendantes, scapulaires, plus rarement postérieures, parfois bilatérales, en ceinture.

Elle revêt dans l'ensemble, deux types :

- celui de crises de colique hépatique typiques (13 fois) avec parfois un caractère paroxystique particulièrement intense (5 fois) ; elles orientent d'emblée sur le système biliaire ;
- celui de douleurs sourdes, soit permanentes, soit quotidiennes, irrégulières dans leur apparition ; ce sont des douleurs qui s'accompagnent d'une sensation de "gêne", de "pesanteur douloureuse", elles peuvent s'accentuer au cours de petits paroxysmes ; elles sont surtout de siège épigastrique ; elles ont peu de valeur localisatrice.

Quel que soit leur type :

- elles ne sont pas calmées par les antalgiques banaux ;
- elles sont rarement influencées par l'alimentation.

En effet, deux fois seulement elles sont rythmées par les repas ; 19 fois l'absence de relation entre la douleur et l'alimentation a été précisée par les malades ; parmi ceux-ci, quatre ont signalé la perte du caractère déclenchant de l'alimentation non pas au début, mais au cours de l'évolution de la maladie ;

- elles se modifient peu dans les dernières semaines ; chez un malade, elles ont diminué nettement d'intensité.





La douleur est exceptionnellement isolée : sauf dans un cas, elle s'accompagne toujours d'altération de l'état général, souvent d'une tumeur et d'un ictère. Tels sont les caractères des douleurs chez les malades atteints de cancer de la vésicule ; il serait abusif de les rapporter exclusivement à la néoplasie étant donné la fréquence des affections inflammatoires associées et la pathologie extra-biliaire fréquemment rencontrée chez les malades âgés.

## II- L'ATTEINTE DE L'ETAT GENERAL

Elle est quasi constante au cours de l'évolution. Chez 6 malades seulement elle est absente : il s'agit de malades qui ont été opérés lors des premières manifestations (3 fois pour une tumeur ; une fois pour une lithiase ; 2 fois pour un ictère).

- L'amaigrissement existe dans 32 observations (61,5 %). Il est très important mais non chiffré 6 fois. Il est précisé 18 fois, parfois très important et rapide (15 kilogs en 3 mois) il est en moyenne de 10 kgs en 4 mois. Il est une seule fois isolé, s'accompagne 22 fois d'une asthénie, 4 fois d'anorexie.

- L'asthénie est en général globale et rapidement croissante. Elle existe dans 31 observations (59,5 %).

- L'anorexie est également globale et rapidement croissante. Elle existe dans 32 observations, soit dans 61,5 %.

- La fièvre est fréquente et en général régulière. Elle existe 27 fois (51,9 %) mais dépasse rarement 38°.



### III- L'ICTERE

Alors que 5 fois seulement dans nos observations l'ictère fut inaugural, chez 23 malades, il s'est développé au cours de l'évolution de la maladie : 53,8 % des malades ont donc eu des manifestations ictériques, chiffre qui se rapproche des pourcentages de GRADISCHNIG (58,4 %), d'ARMINSKI (57,7 %), de STRAUCH (50,9 %), de LICHTENSTEIN et TANNENBAUM (54,6 %).

Il est classique d'attribuer à cet ictère une signification fâcheuse : compression du hile par des ganglions néoplasiques, extension cancéreuse à la voie biliaire principale, carcinose hépatique ; nous y ajouterons la nécrose parenchymateuse systématisée dans l'apparition de laquelle peut être discuté l'envahissement néoplasique des filets nerveux régionaux. Ainsi, l'ictère serait une contre indication opératoire formelle.

Il ne faut pas oublier cependant qu'il peut résulter d'une lésion associée, comme dans l'une de nos observations (obs. 32) : les symptômes cliniques et en particulier l'ictère dépendaient certainement beaucoup plus d'un volumineux calcul du cholédoque, que d'un petit cancer bipolaire de la vésicule découvert sur la pièce opératoire : cette malade opérée lorsqu'elle était cachectique et ictérique est actuellement en très bonne santé, 2 ans 1/2 après l'intervention.

Un cas identique a été signalé par BURDETTE et représente l'un des 4 malades qui survivent sur la série de 72 malades étudiés.

Cet ictère présente quasi constamment les caractères d'un ictère par compression.



- Il survient plus ou moins rapidement, mais toujours progressivement.

- Dans 82 % des cas il est précédé de douleurs (11 fois), d'une altération de l'état général (6 fois) ou de ces deux symptômes associés (6 fois).

- Lorsqu'il est installé, il est permanent, invariable, non influencé par la corticothérapie. Rarement il est fluctuant (COOPER). Dans deux observations son intensité a diminué au cours de l'évolution, correspondant 1 fois à l'apparition d'une grosse vésicule (obs. 31).

- C'est un ictère généralisé, soit pâle, soit très foncé.

- C'est un ictère inconstamment fébrile (64 %) qui s'accompagne d'un prurit parfois très intense comme il l'a été noté dans 11 observations.

- L'hépatomégalie est constatée dans 17 observations (60 %) associée 8 fois à une tumeur vésiculaire.

- Les épreuves biologiques confirment qu'il s'agit d'un ictère rétentionnel.

#### IV- L'EXAMEN PHYSIQUE

parfois entièrement négatif peut mettre en évidence 2 signes majeurs :

- l'hépatomégalie ;
- la tumeur vésiculaire.

1°- L'hépatomégalie est en général franche ; elle existe dans 23 observations, soit dans 40 % des cas. Les caractères du foie sont variables : tantôt gros, ferme, lisse, indolore ou sensible ; tantôt gros, irrégulier, hérissé de nodules rares ou multiples, régulièrement répartis ou groupés dans un lobe, souvent dans le lobe gauche, au niveau du creux épigastrique où le foie est particulièrement bien palpé. Parfois, l'hépatomégalie est minime et c'est la dureté et l'irrégularité de l'or-





gane qui attirent l'attention. Cette hépatomégalie s'extériorise radiologiquement en refoulant et comprimant les organes voisins.

2°- La tumeur vésiculaire existe dans 20 de nos observations (38,4 %) ; de grandes divergences s'observent dans la littérature donnant des fréquences s'échelonnant entre 10 % (GALLARD ESQUERDO) et 90,2 % (HOCHBERG et KOGUT), celle de STRAUCH d'après sa statistique personnelle étant de 39,9 %. Les caractères de cette tumeur sont assez schématiques et stéréotypés.

- Elle est située dans l'hypochondre droit ; une fois elle fut palpée dans la fosse iliaque droite et 1 fois dans la zone para-ombilicale droite.

- C'est une tumeur dure, parfois rénitente, lisse ou régulière, pas ou peu douloureuse. Mais surtout c'est une tumeur de volume important (5 à 6 cm de diamètre), dont le bord inférieur est bien limité, dont le bord supérieur se perd dans la masse hépatique ; elle est mobile avec la respiration et ne donne pas de contact lombaire.

- Il peut s'y associer une impression de tension ou d'empatement de toute la région vésiculaire. Ce sont bien les caractères d'une tumeur vésiculaire.

3°- Il peut exister une ascite qui, abondante, gêne la palpation viscérale. Elle ne nous semble pas très fréquente puisque nous ne la retrouvons que 6 fois (soit 11,5 % des cas) ; sa recherche est d'ailleurs rarement signalée (21 % pour ARMINSKI ; 16 % pour KRAMER). Sa signification n'est pas univoque.



#### V- D'AUTRES SYMPTOMES

variés n'ont que peu d'orientation diagnostique.

- Troubles dyspeptiques vagues : nausées, ballonnement abdominal, digestions lentes.

- Troubles du transit avec constipation et surtout diarrhée qui fut marquée et persistante dans 4 observations.

- Manifestations hémorragiques variées non proportionnelles d'ailleurs au taux de prothrombine qui est parfois abaissé (44 %) au cours de syndromes hémorragiques bâtards ; au contraire, un taux relativement élevé (70 %) peut coexister avec des saignements importants. Elles peuvent être cutanées et muqueuses (4 fois) ; rénales (1 fois) ; digestives (4 fois) dont 3 hématoméses et un méloena.

. Un méloena fut le symptôme révélateur chez une malade (obs. 14) ; son origine ne fut d'ailleurs pas élucidée.

. Parmi les 3 hématoméses (obs. 20, 50, 51), l'une ne peut être rattachée formellement au cancer puisqu'il fut trouvé, à l'autopsie, un anévrysme thrombosé et fissuré de l'aorte abdominale (obs. 51). Chez une autre malade, l'extension d'une péritonite carcinomateuse jusque dans la paroi du tube digestif avait provoqué de multiples érosions muqueuses (obs. 20). Chez la troisième malade existait une extension tumorale à la paroi du pylore.

Ces hémorragies macroscopiques sont classiquement rares. Elles ont été signalées par MASSEBOEUF, RAVAUT et GIRARD, WACHTEL et AUBIN, GALLARD-MONES, MAES ; parmi les 25 malades d'ARMINSKI, 4 avaient été hospitalisés pour des hémorragies gastro-duodénales.

Ces hémorragies sont rendues responsables d'un certain nombre de fausses images des voies biliaires.



- Symptômes dus à une localisation viscérale métastatique particulière.

Nous n'avons pas observé de manifestations cliniques métastatiques autres que hépatiques et pleuro-pulmonaires.

Dans la littérature, on relève quelques syndromes qui semblent exceptionnels :

- . maladie d'Addison par métastases surrénaliennes (WREHIN);
- . manifestations cérébrales par thromboses jugulaires ou sinusales (FOGGIE et TUDHOPE) ;
- . manifestations vertébrales (ROLLESTON et MAC NEE) ;
- . diabète par métastases pancréatiques (ARIANOFF).

EN CONCLUSION : si certaines formes évoluent en se manifestant presque exclusivement par un ictère (obs. 2, 7, 17, 34, 47) ou par une tumeur (obs. 6, 40) dans la majorité des cas les différents symptômes sont associés et l'isolement de formes cliniques définies nous paraît trop théorique. Le tableau clinique n'est souvent pas très net et les erreurs diagnostiques sont très fréquentes, comme nous le verrons.





## CHAPITRE VI

-----

### EXPLORATIONS PARACLINIQUES

Décevantes, elles n'apportent aucun argument décisif dans la discussion diagnostique même à un stade avancé de la maladie.

- Les modifications hématologiques et biologiques n'ont aucune spécificité et ne renseignent, dans une certaine mesure, que sur l'extension et la tolérance de la lésion.

- Les examens radiologiques des voies biliaires lorsqu'ils peuvent être pratiqués, ne donnent pas, malgré les progrès techniques, les résultats que l'on pourrait espérer.

- La péritonéoscopie peut donner des indications précieuses, mais sous certaines conditions.

- L'étude cytologique du liquide d'aspiration duodénale, dont nous n'avons pas l'expérience, pourrait être d'un certain intérêt.

- Quant à l'étude histologique des métastases périphériques, hépatiques, péritonéales, si elle permet d'affirmer l'existence d'un cancer, elle ne peut qu'évoquer sa nature vésiculaire.

#### I- L'HEMOGRAMME

Chez 37 malades, nous avons les résultats de l'hémo-gramme. L'anémie nous semble plus fréquente que ne l'indique STRAUCH (10 à 40 % suivant les séries), et plus marquée que ne l'indique ARMINSKI.



- En effet, il existe 26 fois sur 37 examens, une anémie inférieure à 4.000.000 (soit 70 % des cas).

- Son intensité est variable ; elle se situe 10 fois entre 3.500.000 et 4.000.000 G.R., 7 fois entre 3.000.000 et 3.500.000 G.R., 5 fois entre 2.500.000 et 3.000.000 G.R., 4 fois au-dessous de 2.500.000 G.R.

- C'est une anémie normochrome avec une valeur globulaire entre 0,95 et 1,03, sans altérations morphologiques des hématies. Elle s'accompagne d'un taux de prothrombine abaissé au-dessous de 60 % et jusqu'à 30 %. L'étude parallèle du médullogramme, du fer sérique, des tests de coagulation n'a pas été pratiquée.

- Elle se traduit cliniquement par une pâleur souvent masquée par l'ictère ; l'existence d'hémorragies occultes n'a pas été recherchée ; 3 des malades ont présenté une hématémèse postérieure à l'apparition de l'anémie ; aucun n'avait de syndrome hémorragique diffus.

- Elle correspond le plus souvent à des cancers étendus. Cependant chez deux malades (obs. 40-32) une anémie à 2.680.000 et à 2.950.000 G.R. coexistait avec un cancer limité et actuellement apparemment guéri après cholécystectomie.

- Sa signification pronostique n'est donc pas absolue.

## II- LA FORMULE SANGUINE

Chez 17 des 35 malades dont la formule sanguine est connue, soit dans la moitié des cas, il existe une hyperleucocytose. Cette proportion est voisine de celle de KRAMER, alors qu'ARMINSKI et STRAUCH disent l'hyperleucocytose rare.

- Elle est située 4 fois entre 10 et 15.000 G.B., 8 fois entre 15 et 20.000 G.B., 5 fois au-dessus de 20.000 G.B.



- Elle s'accompagne d'une polynucléose neutrophile nette 12 fois supérieure à 75 % ; 3 fois seulement d'une éosinophilie à 3,4 et 5 %.

- L'hyperleucocytose correspond, sauf dans un cas, à des lésions étendues, souvent mais inconstamment suppurées ; 4 fois le tableau clinique était celui d'une affection aiguë fébrile.

- Sa signification est minime car parmi les 18 malades dont la formule sanguine était normale, 12 étaient également porteurs de lésions étendues.

### III- LA VITESSE DE SEDIMENTATION GLOBULAIRE

Elle n'a aucune valeur spécifique.

Etudiée 16 fois, elle est 5 fois supérieure à 20mm à la première heure, 5 fois comprise entre 20 et 50, 3 fois entre 50 et 100 et 3 fois supérieure à 100. Il n'y a pas de parallélisme entre le degré de l'anémie, de l'hyperleucocytose et la vitesse de la sédimentation globulaire ; ainsi à une anémie à 2.500.000 G.R. avec hyperleucocytose importante correspond une V.S. à 11 ; à une anémie identique, avec formule sanguine normale correspond une V.S. à 121 mm à la première heure.

### IV- LE BILAN FONCTIONNEL HEPATIQUE

Tous les auteurs s'accordent à dire qu'il n'a aucune valeur pour le diagnostic de cancer de la vésicule. De nombreux facteurs interviennent pour le modifier : stase biliaire, envahissement et métastases néoplasiques dans le foie et les voies biliaires, nécrose parenchymateuse secondaire, autres maladies associées.





Les différents tests sont modifiés de façon dissociée et échappent à toute systématisation. Sur 25 études effectuées, 13 sont normales. Il semble que la réaction de HANGER soit plus souvent modifiée que celle de Mac LAGAN et de KUNKEL et que le test le plus sensible et le plus fréquemment perturbé soit le dosage de la prothrombine : sur 26 dosages effectués, le taux de prothrombine est normal 2 fois, égal ou inférieur à 50 % chez 10 malades, entre 50 et 65 % chez 8 malades, entre 70 et 75 % chez 6 malades.

- Les chiffres de la cholestérolémie sont très variables.
- L'étude de la protéinémie sanguine donne également des résultats variables. On a insisté sur la diminution des albumines et le déséquilibre entre les diverses globulines avec augmentation des alpha 2 globulines.

Sur les 22 bilans électrophorétiques pratiqués, les chiffres les plus variés sont observés, et les alpha 1, Béta et gamma globulines sont aussi souvent augmentées que les alpha 2 globulines.

#### V- DIFFERENTS DOSAGES ONT ETE PRATIQUES

- Les deux dosages d'amylasémie pratiqués sont normaux.
- Les transaminases ont été dosées 4 fois ; elles sont à 70, 57, 240, 65 unités SGPT (Obs. 30, 38, 52, 42), le chiffre normal étant égal ou inférieur à 50 U. Deux de ces malades étaient porteurs de lésions importantes de nécrose hépatique.
- Phosphatases alcalines : dosées 9 fois, elles sont 3 fois normales au cours d'un cancer localisé (Obs. 32) et de 2 cancers étendus mais sans métastases hépatiques, 3 fois augmentées modérément à 24, 26, 32, correspondant à des formes non métastatiques. Enfin, dans 3 cas caractérisés par des métastases hépatiques importantes, elles se chiffrent



à 34, 50 et 116. Mais tous les malades étudiés étaient ictériques. La valeur du dosage des phosphatases surtout en l'absence d'ictère est réelle ; il traduit l'existence de métastases hépatiques mais n'a aucune valeur localisatrice.

#### VI- LA SCINTILLOGRAPHIE : elle pourrait montrer

- L'existence de zones muettes au niveau de métastases, lors de l'exploration par l'or colloïdal.
- Une exclusion de la vésicule, non imprégnée lors de l'exploration par le rose bengale.

Cette exploration n'a été pratiquée chez aucun de nos malades.

#### VII- LE TUBAGE DUODENAL

- L'absence de bile vésiculaire au tubage n'a pas une signification étiologique précise. De plus, la bile vésiculaire peut être présente et a été trouvée 9 fois sur 16 examens par LAM.

- L'examen cytologique du liquide d'aspiration duodénal a une certaine valeur. LEMON et BYRNES ont 11 résultats positifs sur 16 examens pratiqués au cours de cancers anatomiquement prouvés : il s'agit 2 fois d'hépatome avec métastases au niveau des canaux biliaires et de la tête du pancréas ; 1 fois d'un cancer de la vésicule biliaire ; 2 fois un cancer des voies biliaires ; 4 fois un cancer du pancréas ; 1 fois un cancer métastatique du foie et du pancréas.

Ainsi, cet examen a une valeur certaine pour le diagnostic du cancer, mais il ne permet pas d'en affirmer l'origine : hépatique, biliaire, pancréatique ou métastatique.



VIII- L'EXAMEN HISTOLOGIQUE DE BIOPSIES FAITES AU NIVEAU DE METASTASES rencontre les mêmes obstacles que l'examen cytologique du liquide duodénal.

Il permet le diagnostic de cancer, parfois, évoque une origine plus particulièrement excréto-biliaire ; mais l'étude de la morphologie cellulaire n'est pas suffisante pour préciser davantage l'origine du cancer.

Dans un de nos cas, la ponction biopsie du foie à l'aiguille a permis d'évoquer l'hypothèse d'un cancer d'origine excréto-biliaire et métastatique.

#### IX- LA LAPAROSCOPIE

Pratiquée avec une technique rigoureuse et avec les précautions d'usage, concernant en particulier la crase sanguine, la laparoscopie ne présente aucun risque. Elle fournit des renseignements précieux sur l'état de la vésicule, du foie, du péritoine et des intestins. Elle a permis à KRAMER de porter un diagnostic pré-opératoire chez 18 malades sur 60 et à CRISMER chez 9 malades sur 16.

En fait les résultats de cette exploration sont variables et l'interprétation des aspects observés mérite une étude critique, comme nous le verrons à l'occasion de 9 laparoscopies effectuées chez nos malades.

1°- La vésicule peut ne pas être visible, comme dans 5 de nos observations. Elle peut être masquée :

- par des adhérences péritonéales entre le péritoine pariétal, les épiploons et le colon, interdisant la vision de tous les viscères de l'étage sus-mésocolique (obs. 43) ;

- par une rétraction des épiploons agglomérés formant une masse coiffant le fond de la vésicule (Obs. 10, 34) ;





- par une distension importante du colon et des anses grêles (Obs. 50) ;

- enfin par l'importance de l'atteinte tumorale du lobe droit du foie formant une masse pré-vésiculaire (Obs. 17).

2°- La vésicule peut être parfaitement visible comme dans 4 de nos observations :

- parfois elle est normale, ce qui n'exclut pas la possibilité d'un cancer au début ou à développement exophytique intra-vésiculaire ;

- parfois elle revêt un aspect tout à fait évocateur d'un cancer : de taille normale ou augmentée, dure, blanchâtre ou grisâtre, parfois brunâtre, irrégulière, bosselée. Cet aspect est d'autant plus typique que la tumeur semble se continuer en éventail dans le foie ; il correspond malheureusement à un cancer déjà très évolué ;

- parfois elle est moins modifiée, régulière, mais sa dureté, sa teinte blanchâtre, son aspect lardacé, évoquent encore le diagnostic de cancer vésiculaire tout en sachant qu'un tel aspect est également réalisé au cours des cholécystites chroniques scléro-atrophiques ou scléro-hypertrophiques.

La difficulté est d'autant plus grande que cette cholécystite peut accompagner une néoplasie du col ou du corps vésiculaire.

Ainsi dans 3 observations, le diagnostic de cancer vésiculaire a été porté devant une vésicule augmentée de volume, tendue, dure, blanchâtre. Or, l'étude de la pièce anatomique a mis en évidence un cancer cervico-cystique, non étendu au corps qui était par contre le siège de lésions inflammatoires chroniques : l'aspect endoscopique correspondait donc à celui d'une cholécystite chronique et non à un cancer vésiculaire. Une erreur d'interprétation endoscopique a donc conduit 3 fois à un diagnostic exact.



3°- Le foie doit toujours être examiné avec soin. Il peut être :

- normal ;
- verdâtre, traduisant une stase biliaire et faisant redouter une extension du processus néoplasique à la voie biliaire principale ;
- parsemé de nodules métastatiques ;
- et surtout il peut être envahi par la tumeur, en éventail à partir du lit vésiculaire : cet aspect est très particulier aux cancers vésiculaires et permet d'évoquer le diagnostic, même si la vésicule n'est pas visible ou paraît normale.

4°- Les lésions péritonéales seront également analysées et éventuellement biopsiées.

5°- Une éventuelle extension aux viscères voisins sera minutieusement recherchée.

EN CONCLUSION, nous pouvons dire que la laparoscopie est susceptible d'apporter des renseignements diagnostiques valables à condition que la vésicule soit visible et la tumeur extériorisée. Mais, l'interprétation des aspects endoscopiques est souvent difficile et il ne faut pas trop espérer de cette technique pour le diagnostic précoce du cancer de la vésicule biliaire.

#### X- EXAMENS RADIOLOGIQUES

Au cours du cancer de la voie biliaire, les examens radiologiques, lorsqu'ils peuvent être pratiqués, sont susceptibles de mettre en évidence deux ordres d'anomalies :

- les unes vésiculaires, fonctionnelles ou organiques ;
- les autres intéressant les viscères voisins.



Mais, comme tous les auteurs l'ont souligné, malgré les progrès techniques, ces explorations n'apportent guère d'arguments décisifs pour le diagnostic, surtout à une phase précoce.

1°- Les clichés sans préparation de l'hypochondre droit. Ils peuvent révéler :

- une hépatomégalie, trouvée 4 fois sur 9 examens par DOMBROWSKI ;
- une masse sous-hépatique opaque, trouvée 29 fois sur 33 examens par FLEMING ;
- surtout l'existence d'une lithiase, qu'ils objectivent d'ailleurs de façon infidèle.

Pratiqués chez 14 malades :

- ils furent négatifs chez 6 malades dont 3 furent pourtant trouvés porteurs d'une lithiase ;
- ils ont montré 7 fois des opacités évoquant la présence de calculs : 5 fois l'aspect macroscopique de la lithiase était superposable à l'aspect radiologique ; 1 fois il existait de nombreux calculs alors qu'un seul d'entre eux était visible sur les clichés ; 1 fois il s'agissait d'un faux calcul.
- Enfin, dans une observation qui nous a été communiquée par le Dr LAFITTE, l'aspect radiologique était celui d'une "vésicule porcelaine" à paroi entièrement opaque et très dense.

Nous n'avons retrouvé dans la littérature que 4 cas semblables où "vésicule porcelaine" et cancer de la vésicule sont associés : 2 cas publiés par AZZOLINI, 1 cas par LANGE, 1 cas par TRUTSCHER. Cet aspect radiologique est rare : on ne peut pas en faire un signe indirect formel de cancer, mais sa constatation doit faire rechercher systématiquement un cancer associé.





## 2°- L'examen radiologique des voies biliaires

L'opacification des voies biliaires se fait par ingestion de produits triodés ou injection intra-veineuse d'un produit de contraste (adipiodone) ; cette dernière méthode, purement passive ne renseigne pas sur le fonctionnement vésiculaire, mais théoriquement pourrait objectiver une image tumorale dans une vésicule exclue après opacification par voie orale.

Schématiquement, le cancer de la vésicule se manifeste par un certain nombre d'anomalies variables suivant son aspect macroscopique et sa localisation :

- une tumeur infiltrante du corps de la vésicule peut déterminer une modification du pouvoir de concentration de la muqueuse, allant de la simple diminution jusqu'à l'absence d'opacification de la vésicule, une modification de sa tonicité avec évacuation lente, rapide ou incomplète après repas de BOYDEN ;
- une tumeur infiltrante ou végétante du cystique entraîne une exclusion de la vésicule ;
- une tumeur végétante détermine une image lacunaire intra-vésiculaire ;
- enfin lorsqu'elle envahit les organes voisins elle les modifie dans leurs traductions radiologiques.

Parmi nos 52 malades, 20 seulement ont eu une exploration radiologique des voies biliaires. Plusieurs raisons expliquent cette carence :

- l'attention du clinicien n'a pas été attirée sur les voies biliaires ; une fois en particulier, le diagnostic clinique était celui de tumeur caecale ;
- le malade est décédé quelques jours après son hospitalisation (3 fois) ;
- le tableau clinique interdisait cet examen : altération importante de l'état général (5 fois), tableau d'une infection aiguë (4 fois), ou ictère (18 fois).



Chez les 20 malades explorés, 13 fois la vésicule est exclue.

Les résultats que l'on peut attendre sont variables suivant qu'il s'agit d'une vésicule lithiasique ou non.

1°- La vésicule est lithiasique, c'est le cas le plus fréquemment observé (14 fois sur 20) ; en effet, les troubles cliniques dus à la lithiase orientent l'examen vers les voies biliaires.

a- Les troubles fonctionnels sont constants

- 8 fois exclusion de la vésicule : après ingestion du produit triodé (5 fois) ;
- après ingestion et injection intra-veineuse de substance de contraste (1 fois) ;
- après injection intra-veineuse de substance de contraste (2 fois) ;
- 1 fois vésicule exclue après télépaque et mal imprégnée après opacification par voie intra-veineuse ;
- 5 fois la vésicule s'est opacifiée après ingestion, mais il existait :
  - 3 fois une mauvaise imprégnation (obs. 20, 44, 45) ;
  - 2 fois une évacuation vésiculaire accélérée (obs. 45,8) ;
  - 1 fois une évacuation lente (obs. 6).

L'évolution de ces anomalies radiologiques n'a pu être étudiée que 3 fois, l'absence de documents anciens s'expliquant en partie par l'absence de manifestations cliniques biliaires antérieures (obs. 11, 37) ;

2 fois aucune modification (obs. 11, 37) après 9 ans et 14 ans ;

1 fois exclusion (obs. 35) après 9 ans ;

1 fois mauvaise imprégnation et accélération de l'évacuation (obs. 45) après 10 ans d'évolution.



b- Les images directes de tumeur seraient d'un intérêt évident, mais elles passent inaperçues parmi les images calculeuses (obs. 45). De même, les modifications du relief muqueux sont invisibles et seraient d'ailleurs d'interprétation difficile en particulier impossibles à distinguer d'une hyperplasie muqueuse d'origine inflammatoire. Une fois seulement, a posteriori, un rétrécissement cervico-cystique a pu être mis sur le compte d'un cancer infundibulaire (obs. 8).

En conclusion, il n'existe en pratique aucun critère radiologique permettant d'affirmer l'existence d'un cancer vésiculaire chez un malade porteur de lithiase. Les anomalies observées n'ont rien de spécifique, peuvent se voir au cours de toutes les lithiases et d'ailleurs avec le cancer, coexistent des lésions de cholécystite chroniques ou subaiguës histologiquement prouvées, qu'il serait difficile de distinguer d'un cancer débutant.

2°- La vésicule n'est pas lithiasique : c'est le cas de 6 observations.

a- Les troubles fonctionnels :

- 4 fois, la vésicule est exclue : il s'agissait de cancer évolué atteignant la totalité de la vésicule, infiltrant le foie et accompagné de métastases hépatiques diffuses (obs. 17, 24, 19, 43) ;

- 1 fois l'exclusion s'est faite en 6 mois (obs. 17).

b- Les images directes sont rares et lorsqu'elles existent font discuter une tumeur bénigne :

- si l'image lacunaire est volumineuse, se discute un calcul ; mais celui-ci est en règle mobile, n'a pas d'implantation marginale et se déplace en position de bout pour occuper le fond de la vésicule ;





- si l'image lacunaire est petite (moins de 2 cms) se discutent :

- un microcalculin enclavé ;
- un polype de cholestérol ;
- un papillome inflammatoire ;
- une tumeur bénigne : adénome, papillome ;
- un adénomyome ;
- une anomalie morphologique ;
- une compression extrinsèque.

Le diagnostic est pratiquement impossible, d'autant plus qu'il existe des associations et des transformations malignes possibles.

Les différentes statistiques faites sur des séries importantes de cholécystographies ont montré :

- d'une part, la rareté des images tumorales de la vésicule ;

- d'autre part, parmi ces images tumorales, la rareté de leur origine néoplasique : sur 70 images lacunaires SELZER, DOCKERTY et Coll. n'ont aucune tumeur maligne ; sur 226 malades porteurs d'images polypoïdes et suivis pendant 15 ans, EELKEMA n'a observé aucun cancer.

Parmi nos malades, deux fois seulement ont été notées des images directement en rapport avec une tumeur vésiculaire :

- l'une a justifié une intervention qui a confirmé le diagnostic (obs. 14). Cette observation a fait l'objet d'une publication par le Pr. ag. GASTARD (figure 5) ;

- l'autre a été retrouvée a posteriori, sous forme d'une encoche permanente de la région infundibulaire (obs.8) (fig.6).



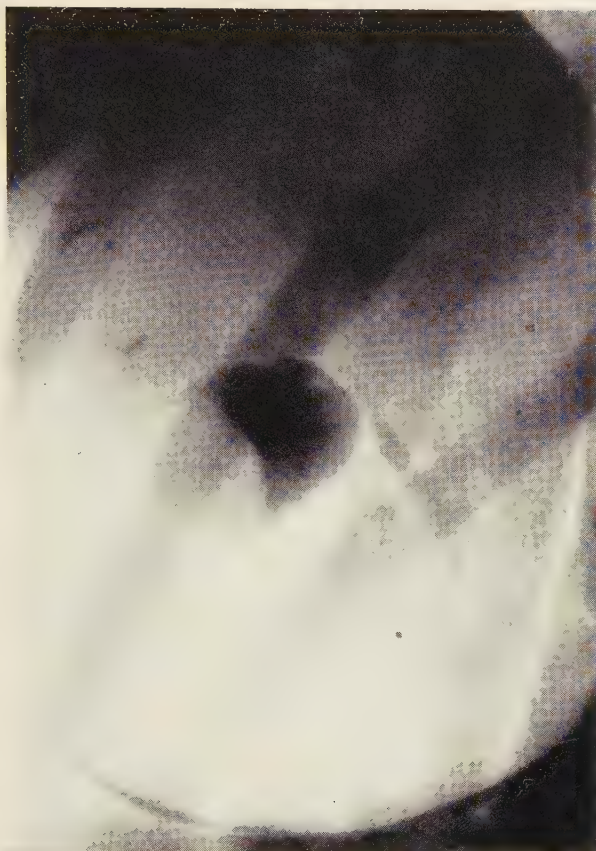


FIG. 5

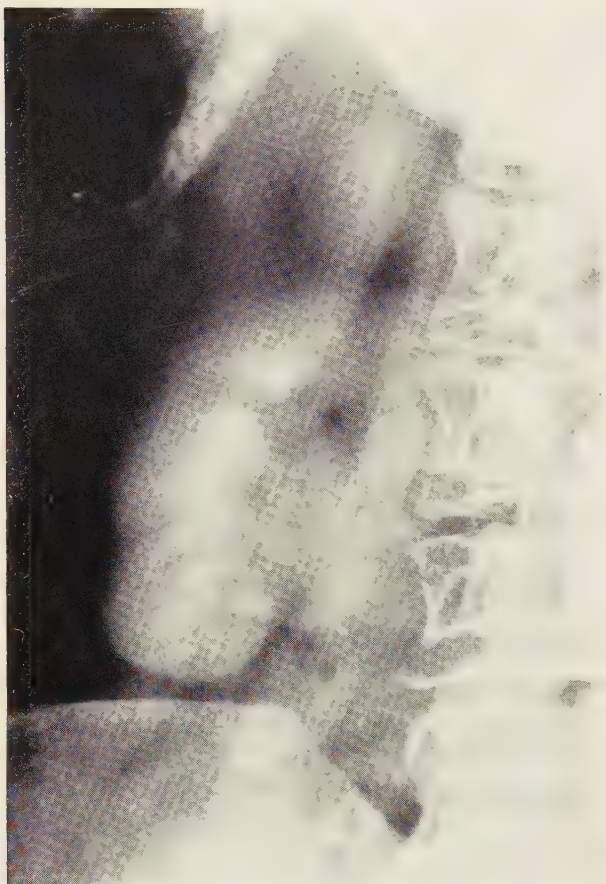


FIG. 6



### IMAGES DIRECTES DE CANCERS VESICULAIRES

FIG. 5 : Tumeur du fond de la vésicule biliaire (obs. 14)

FIG. 6 : Encoche tumorale de la région infundibulaire, indiquée par une flèche sur le schéma (obs. 32)



### 3°- Les anomalies des organes de voisinage

Elles ont été décrites dans la littérature comme des signes indirects importants de cancer de la vésicule. DOMBROWSKI insiste sur leur fréquence et leur importance, mais également sur leur non spécificité.

Il s'agit d'empreintes, de compression ou d'étirement visibles essentiellement au niveau de l'antra pylorique, du cadre duodénal et du colon.

Ces images ne sont pas spécifiques d'une tumeur vésiculaire ; des lésions gastriques, pancréatiques, rétro-péritonéales peuvent les réaliser. Même si l'origine en est vésiculaire, la lésion responsable n'est pas obligatoirement néoplasique, mais peut aussi bien être une cholécystite lithiasique ou un hydrocholécyste.

#### a- Les modifications du cadre gastro-duodénal

15 examens de cette région ont été pratiqués avec les résultats suivants :

- transit normal : 9 fois ;
- antrite non spécifique : 1 fois (obs. 16) ;
- sténose organique du pylore : 1 fois (obs. 12), due à une infiltration tumorale de la paroi antrale (figure 9) ;
- empreinte cupuliforme du bord supérieur du duodénum, siégeant une fois sur le premier duodénum (obs. 8, figure 8), empiétant une fois sur l'antra (obs. 30), siégeant une fois sur le genu superius (obs. 32).

Cette image est très fréquente, retrouvée 11 fois sur 14 examens par DOMBROWSKI, 18 fois sur 27 par Mac CONNEL ; celui-ci, pense que les compressions bulbaires pyloriques sont dues à la vésicule tandis que les compressions du genu superius et du deuxième duodénum sont dues à des masses tumorales hilaires. Chez aucun malade ne fut découverte de fistule vésiculo-digestive.





b- Les modifications du cadre colique : 8 examens ont été pratiqués avec les résultats suivants :

- images normales : 4 fois ;
- images d'empreinte : 4 fois, situées sur le bord interne de l'angle droit du colon (obs. 23, figure 7), sur le bord externe de l'angle droit (obs. 44), sur la partie moyenne du colon droit (obs. 40), sur le transverse (obs. 15).

c- Les modifications de la voie biliaire principale

Chez une malade, la vésicule marquait son empreinte sur un cholédoque dilaté au dessus d'une addite (obs. 43).

L'intérêt de l'exploration des voies biliaires est essentiellement chirurgical et thérapeutique et doit être systématique en cours d'intervention ; c'est la seule manière de reconnaître une localisation néoplasique extra-vésiculaire associée.

d- Aucune exploration radiologique urinaire n'a été faite.

e- D'autres techniques peuvent être mises en oeuvre :

- tomographies avant et après opacification (EHLEMAN et LANGE) ;

- splénoportographie : elle pourrait montrer des images d'amputation vasculaire dans un territoire limité et permettre l'identification de métastases non soupçonnées cliniquement ;

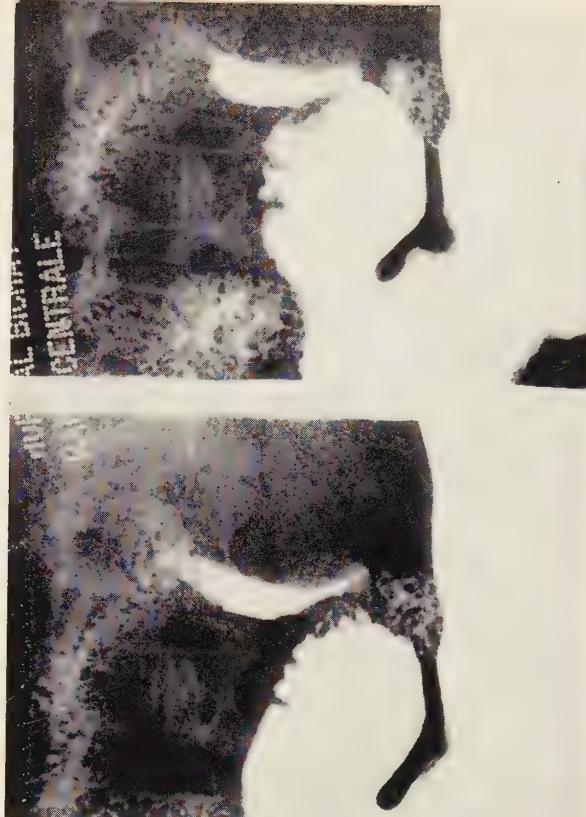
- nous avons fait tirer quelques clichés avec le logetron ; il ne nous est apparu aucune image plus précise que sur les clichés standard ;

- à notre connaissance il n'a pas été pratiqué d'opacification vésiculaire par les méthodes de ROYER ou de KAPANDJI au cours des cancers de la vésicule biliaire.





FIG. 7



F.G. 8



FIG. 9

### IMAGES INDIRECTES DE CANCERS DE LA VESICULE BILIAIRE

FIG. 7 : Tumeur vésiculaire s'inscrivant dans l'angle colique droit et comprimant la partie initiale du colon transverse (obs. 23)

FIG. 8 : Empreinte cupuliforme sur le bord supérieur du bulbe duodénal (obs. 8)

FIG. 9 : Sténose pyloro-duodénale par compression extrinsèque du premier duodénum et du genu superius. Diverticule du deuxième duodénum. Calcifications de l'aorte abdominale (obs. 12)



EN CONCLUSION :

Contrairement à ce que pensait KIRKLIN, l'intérêt de la radiologie pour le diagnostic précoce de cancer de la vésicule, en l'état actuel des techniques, nous paraît médiocre.

Plusieurs raisons en sont responsables :

- l'absence de symptômes cliniques initiaux qui fait que l'examen radiologique est exceptionnellement pratiqué au début de la maladie ;
- l'exclusion fréquente de la vésicule ;
- l'impossibilité de visualiser de façon assez nette des lésions muqueuses végétantes dans une vésicule lithiasique ;
- la difficulté de mettre en évidence une infiltration pariétale au début sur un organe exempt d'ondes péristaltiques ;
- la non spécificité des images d'addition indiscernables des tumeurs bénignes ;
- la non spécificité des signes radiologiques indirects.





## DEUXIEME PARTIE

---

### ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Au cours de cette étude, nous envisagerons successivement :

- les données de la littérature ;
- l'analyse de nos documents personnels ;
- le bilan des données anatomo-pathologiques et sa confrontation avec les données cliniques ;
- enfin les données étio-pathogéniques et expérimentales concernant le cancer primitif de la vésicule biliaire.



## CHAPITRE VII

---

### DONNEES DE LA LITTERATURE CONCERNANT L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE

#### I- MACROSCOPIE

La description des différents aspects macroscopiques de la vésicule biliaire néoplasique, donnée par DURAND-FARDEL à propos de chacune de ses observations, précisée par MORIN dans sa thèse, a été reprise par presque tous les auteurs de la première moitié de ce siècle, en particulier par EWING (1922) et SALMON (1930).

Classiquement trois types de cancers sont individualisés :

- le cancer squirrheux ou infiltrant ;
- le cancer encéphaloïde, appelé par certains auteurs papillomateux ou villeux ;
- le cancer gélatineux ou colloïde, ou mucoïde.

Le cancer squirrheux est caractérisé par une vésicule biliaire en général rétractée, à paroi épaisse et dure, et dont la lumière est souvent réduite à une fente. Elle constitue fréquemment le centre d'une masse néoplasique dans laquelle elle est enchassée. L'infiltration du parenchyme hépatique à partir de la vésicule tumorale est particulièrement importante dans cette variété de cancer.

Le cancer encéphaloïde est caractérisé par son développement essentiellement endo-vésiculaire. La tumeur se présente comme une masse arrondie, bosselée, grisâtre, friable, souvent hémorragique et nécrosée ; elle peut être unique ou multiple ; qu'elle soit sessile ou pédiculée elle a une crois-



sance essentiellement exophytique, elle est peu infiltrante et les parois de la vésicule biliaire sont rarement épaissies.

Le cancer colloïde modifie l'aspect de la vésicule biliaire d'une façon très spéciale ; ses parois sont en général uniformément épaissies mais molles et comme imprégnées d'une substance gélifiée ; son contenu, ressemblant à de la colle a été bien différencié par DURAND-FARDEL de la "matière encéphaloïde" et du "squirrhe".

Cette forme comporterait fréquemment des ulcérations et donnerait lieu avec une particulière fréquence à des perforations.

D'autres classifications ont été préconisées par différents auteurs :

- A. ARIANOFF (1951) reprend la classification de C.F. MARTELLI (1949) et sépare deux aspects qu'il considère non comme des variétés différentes de cancer, mais comme reflétant un stade plus ou moins évolué :

. cancers à développement pariétal circonscrits ou infiltrants ;

. cancers généralisés et infiltrants, atteignant le lit hépatique, les ganglions du hile, les organes voisins et réalisant un volumineux bloc tumoral sus-mésocolique.

- A. KRAMER (1960) distingue avec moins de netteté les formes diffuses infiltrantes qui épaississent les parois et réduisent la lumière vésiculaire, et les formes bourgeonnantes qui peuvent aussi être infiltrantes.

- L. ORCEL (1956) adopte une classification plus précise qui tient compte non seulement de l'aspect de la tumeur, mais également de son siège, de son extension et dans une certaine mesure de son mode évolutif ; elle ne préjuge pas de son aspect histologique.





Il individualise : des formes localisées ;  
des formes diffuses.

LES FORMES LOCALISEES : elles peuvent siéger au niveau du fond, du col ou de la partie moyenne du corps. Beaucoup d'auteurs insistent sur la fréquence de la localisation au fond et au col (ROLLESTON et Mc NEE in ORCEL ; KRAMER). En fait la fréquence des cancers suivant le siège est rarement précisée et variable suivant les auteurs. VADHEIM, LIEBOWITZ et COOPER indiquent que 53 % des cancers apparaissent au niveau du fond, 29 % au niveau du col, 15 % à la partie moyenne. Parmi les 45 cas de FUTTERER (in ORCEL) 17 siègent au fond, 13 au col, 8 sur la paroi antérieure, 7 sur la paroi postérieure. Parmi les 112 cas de KIKODZE, les formes localisées occupent 26 fois une paroi, 25 fois le col, 15 fois le fond. Enfin sur 12 formes limitées, BOSSARD, PATTERSON et ZINTEL, trouvent 9 formes fondiques, 2 formes corporéales, 1 forme ampullaire.

Ces formes localisées se présentent :

- soit sous forme de végétations, sessiles ou pédiculées de taille variable, petites (quelques millimètres) ou volumineuses (plusieurs centimètres) remplissant la cavité vésiculaire ;
- soit sous forme de zones infiltrées, limitées, souvent difficiles à reconnaître à la palpation.

Ces formes localisées ne doivent pas être considérées uniquement comme des formes de début ; le cancer peut rester localisé et même très petit et cependant entraîner la mort par métastases.

LES FORMES DIFFUSES sont de loin les formes les plus fréquemment rencontrées. En effet, elles représentent 64 des 76 observations de BOSSARD, PATTERSON et ZINTEL ; les 8 cancers rapportés par ORCEL sont des cancers diffus. On distingue :



- les formes végétantes : toute la paroi de la vésicule est recouverte de végétations et de bourgeons tumoraux ou infiltrés par le tissu tumoral ;

- les formes infiltrantes : elles sont plus fréquentes que les formes bourgeonnantes, et peuvent également s'y associer. Ces formes infiltrantes diffuses modifient de façon variable l'aspect de la région vésiculaire ;

La paroi vésiculaire est tantôt peu épaissie mais plus dure qu'au cours des cholécystites chroniques, tantôt très épaissie et très dure, réalisant l'aspect du squirrhe vésiculaire ; tantôt imprégnée d'une substance visqueuse qui peut remplir également la cavité, réalisant l'aspect classique du cancer colloïde ;

Souvent la tumeur englobe la vésicule, à peine reconnaissable, et s'infiltré largement dans l'atmosphère périvésiculaire et dans le foie ; elle adhère aux viscères voisins qu'elle peut infiltrer ; ainsi est réalisé un cancer à type de grosse masse hépato-vésiculaire qui, ainsi que le souligne ORCEL, mérite d'être individualisé comme forme anatomique particulière.

Dans toutes ces formes peuvent se voir des ulcérations muqueuses, mais il n'existe pas, au niveau de la vésicule biliaire de formes ulcérées pures, telles qu'on les rencontre dans le reste de l'appareil digestif.

L. ORCEL, dans le cadre des cancers des voies biliaires individualise également un groupe particulier caractérisé par une atteinte diffuse de tout le tractus biliaire, à tel point qu'il est impossible d'en déterminer le point de départ, la vésicule biliaire participe au processus néoplasique au même titre que la voie biliaire principale extra hépatique et les canaux intra-hépatiques. Il ne s'agit plus à proprement



parler de cancer de la vésicule biliaire. Il nous a paru cependant nécessaire de rappeler cette entité anatomique ; en effet un certain nombre d'authentiques cancers vésiculaires nous paraissent devoir être rapprochés de ce groupe, du fait, d'une part de la systématisation de leurs métastases le long de l'arbre biliaire, d'autre part de l'existence de localisations tumorales biliaires extra-vésiculaires.

Ainsi, suivant le type de cancer, la vésicule biliaire apparaît sous des aspects divers :

- tantôt parfaitement reconnaissable, elle est soit de taille normale, soit augmentée de volume (44 % des cas pour ARMINSKI, 60,7 % des cas pour DONHAUSER), soit au contraire rétractée (21 % des cas pour ARMINSKI, 39,2 % pour DONHAUSER) ;

- tantôt elle est méconnaissable au sein d'un bloc tumoral, identifiable seulement par son contenu ;

- le contenu de la vésicule biliaire cancéreuse est lui-même très variable. On y rencontre :

- . des calculs, dont le nombre, la taille, la nature sont extrêmement polymorphes ;
- . de la bile, blanche ou colorée, filante ou épaisse ;
- . du sang, mélé à de la bile ;
- . du pus ;
- . des débris tumoraux ;
- . ou même une tumeur libre dans la cavité (cas n° 14 de SALMON).





## II- HISTOLOGIE

Les données de la littérature en ce qui concerne les variétés histologiques du cancer primitif de la vésicule biliaire sont difficiles à interpréter, du fait de la variété et du manque de précision de la nomenclature adoptée par les différents auteurs, du fait également de la rareté des observations histologiques détaillées dans les diverses publications.

Dans l'ensemble, les auteurs anglo-saxons distinguent 4 variétés histologiques (ARMINSKI 1949, STROHL et DIFFENBAUCH 1955, FORTNER 1958) :

- les adéno-carcinomes squarreux ou infiltrants ;
- les adéno-carcinomes papillaires ou villeux ;
- les adéno-carcinomes mucoides ou colloïdes ;
- les épithéliomas épidermoïdes simples ou mixtes.

A ces 4 variétés majeures, certains auteurs ajoutent d'autres groupements :

- épithéliomas indifférenciés (BURDETTE 1957, STRAUCH 1960, KRAMER 1960, BOSSART, PATTERSON et ZINTEL 1962) ;
- carcinomes alvéolaires (EWING 1922) ;
- carcinomes médullaires (KIRSBAUM et KOZOLL 1941, JONES 1950) ;
- "carcinomes solides" (GRADISCHNIG 1959) ;
- adénocarcinomes "desmoplastique" (DONHAUSER 1958).

Les auteurs français proposent une classification différente.

P. MASSON distingue deux grandes variétés :  
les épithéliomas fondamentaux et les formes évolutives de groupe.



LES EPITHELIOMAS FONDAMENTAUX, les plus fréquents, sont formés par des tubes étroits ou distendus, réguliers ou végétants, bordés par une couche de hautes cellules cylindriques. Celles-ci peuvent être de 2 types : à cytoplasme sombre et à cytoplasme clair.

- Tantôt leur cytoplasme se colore intensément par les colorants surtout acides ; le tissu néoplasique peut ressembler à l'épithélium de revêtement normal de la vésicule, d'autant plus que sa régularité est souvent impressionnante. Parfois les cellules forment des travées creusées de cavités, réalisant un aspect "polyadénoïde". L'atypie complète est exceptionnelle et ordinairement limitée sous forme d'ilôts cellulaires dans le stroma d'un cancer différencié.

Les cellules secrètent souvent du mucus, sous forme de nombreuses vacuoles apicales. La sécrétion mucigène peut aboutir à la formation de vastes cavités supranucléaires et même de calices parfaits.

- Tantôt leur cytoplasme est clair peu colorable, les cellules, plus volumineuses souvent cubiques, sont limitées par une membrane fortement acidophile, elles ressemblent aux éléments glandulaires qui entourent les diverticules de LUSCHKA dans les lésions hyperplasiques de la vésicule et secréteraient de façon diffuse un mucus peu colorable.

Ces deux formes à cellules sombres et à cellules claires sont pures ou intriquées, elles ne correspondent pas à des espèces distinctes mais à la différenciation d'une même souche.

LES FORMES EVOLUTIVES DE GROUPE comprennent deux variétés de cancer dont les cellules ont perdu toute apparence biliaire.

- Les épithéliomas à forme intestinale, ils ne se différencient en rien des cancers digestifs.



- Les épithéliomas métaplasiques épidermoïdes : quelques uns sont uniquement épidermoïdes. La différenciation peut en être complète avec présence de kérato-hyaline et de globes cornés ; la majorité sont à la fois cylindriques, atypiques et épidermoïdes.

- Le stroma, dit MASSON, n'a rien de particulier.

Ces diverses variétés sont intégrées dans la classification de MENETRIER (1927), et de SALMON (1930), adoptée également par ORCEL. Actuellement on distingue 4 types de cancers primitifs de la vésicule biliaire, eux-mêmes classés suivant l'aspect du stroma.

LES EPITHELIOMAS TYPIQUES comprennent les épithéliomas excréto-biliaires à cellules sombres et à cellules claires, décrits par MASSON sous le nom d'épithéliomas fondamentaux ; et les épithéliomas entéroïdes, décrits par MASSON dans le cadre des formes évolutives de groupe.

Pour ORCEL les différents types cellulaires traduiraient des propriétés métaboliques différentes qui se manifesteraient par la sécrétion de mucus variés. Sur le plan morphologique, il est impossible de distinguer ces épithéliomas excréto-biliaires à cellules claires des épithéliomas excréto-pancréatiques.

LES EPITHELIOMAS ATYPIQUES : l'aspect et l'organisation des cellules ne rappellent plus en rien un épithélium biliaire. Les cellules dont la taille et les affinités tinctoriales sont très variables, sont souvent plus riches en monstruosité nucléaires. Elles sont disposées en amas, en travées ou en formations alvéolaires. Les phénomènes de nécrobiose sont fréquents de même que la présence de cellules géantes.





LES EPITHELIOMAS METAPLASIQUES sont des cancers dont le type morphologique est différent du tissu à partir duquel on pense qu'ils se sont développés. Ils comprennent les épithéliomas épidermoïdes et les épithéliomas colloïdes, ces derniers ne présentant aucune différence avec les épithéliomas colloïdes de l'intestin.

LES TUMEURS CONJONCTIVES exceptionnelles, peuvent se développer à partir de tous les éléments fibroblastiques, musculaires, vasculaires, ganglionnaires, nerveux de la paroi vésiculaire.

De l'ensemble des documents consultés, on peut constater que (Tableau IV) :

- LES ADENO-CARCINOMES prédominent très largement puisqu'ils constituent de 69 % (BURDETTE) à 100 % (KIRSHBAUM et KOZOLL ; TRAGERMANN) des cancers vésiculaires. Par ordre de fréquence, 70 % de ceux-ci sont les adéno-carcinomes "squirrheux" des Anglo-Saxons, 20 % des adéno-carcinomes papillaires, 8 % des adéno-carcinomes colloïdes.

- LES EPITHELIOMAS EPIDERMOIDES ne paraissent pas aussi fréquents que le disait OBERLING (25 %) ; leur fréquence est en général estimée à moins de 10 % des cas.

- LES CANCERS CONJONCTIFS sont exceptionnels et donnent lieu en général à des publications isolées (RABINOVITCH et TRINIBAD ; LONGO, FEDELICH et FERRARIS ; RAGINS ; GEIGER et ROSSMILLER ; VANGELISTA). Dans le travail de DONHAUSER, les mélanosarcomes représentent 1,9 % des cancers, dans celui de FITCHETT, on relève un rhabdomyosarcome ; dans celui de STRAUCH un lymphosarcome.

- La localisation vésiculaire des tumeurs CARCINOIDES paraît exceptionnelle : BARNES, en 1956 à l'occasion de la publication d'un cas, n'en relevait que 3 cas antérieurs.



| AUTEURS                          | Années | Nbre de cas | Adéno-<br>carcinomes | Epithél.<br>anapla-<br>siques | Epithél.<br>épider-<br>moïdes | Epithél.<br>mixtes |
|----------------------------------|--------|-------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------|
| JUDD & GRAY                      | 1932   | 164         | 88,4 %               |                               | 2,4 %                         | 8,1 %              |
| COOPER                           | 1937   | 48          | 97,9 %               |                               | 2,1 %                         |                    |
| LICHTENSTEIN<br>&<br>TANNENBAUM  | 1940   | 64          | 84,3 %               |                               | 1,7 %                         | 14 %               |
| KIRSHBAUM &<br>KOZOLL            | 1941   | 52          | 100 %                |                               |                               |                    |
| ARMINSKI                         | 1949   | 502         | 91,2 %               |                               | 3,8 %                         | 4,9 %              |
| RUSSEL &<br>BROWN                | 1950   | 29          | 93,1 %               |                               | 6,9 %                         |                    |
| TRAGERMANN                       | 1953   | 173         | 100 %                |                               |                               |                    |
| ROBERTS                          | 1954   | 45          | 86,6 %               | 11,1 %                        | 2,2 %                         |                    |
| BURDETTE                         | 1957   | 72          | 69 %                 | 15,2 %                        | 4,1 %                         | 11,1 %             |
| TORVIK &<br>AOIVIK               | 1957   | 46          | 100 %                |                               |                               |                    |
| DONHAUSER                        | 1958   | 52          | 71,1 %               | 11,5 %                        | 9,6 %                         |                    |
| STRAUCH                          | 1960   | 1060        | 85,4 %               | 6,1 %                         | 3,3 %                         | 2,6 %              |
| KRAMER                           | 1960   | 60          | 78 %                 | 20%                           |                               |                    |
| BOSSART<br>PATTERSON<br>& ZINTEL | 1962   | 76          | 89,5 %               | 3,9 %                         | 6,5 %                         |                    |
| <u>CAS PERSONNELS</u>            | 1963   | 52          | 82,7 %               |                               | 1,9 %                         | 15,3 %             |

TABLEAU IV

FREQUENCE DES DIFFERENTS TYPES HISTOLOGIQUES DES EPITHELIOMAS  
VESICULAIRES.



La caractérisation du type de cancer doit être complétée par celle de son STROMA. Celui-ci est très variable :

- Tantôt il est grêle, formé par du tissu conjonctivo-vasculaire qui parcourt la tumeur et la divise en travées, en alvéoles ou en îlots cellulaires. Ces travées conjonctives peuvent également constituer l'axe de végétations recouvertes de cellules néoplasiques, réalisant l'aspect d'un épithélioma vil-leux.

- Tantôt il est abondant, scléreux, tend à étouffer les éléments cellulaires isolément ou par des groupes.

Ce stroma peut être parcouru de nerfs hyperplasiques et de vaisseaux normaux ou endartéritiques, il peut être remanié par des phénomènes de métamorphisme, en particulier colloïdes, par des remaniements nécrotiques, hémorragiques et inflammatoires.

EN PRATIQUE, au sein d'une même tumeur peuvent s'asso-cier différents types cellulaires et différents types de stroma réaction ; par exemple un épithélioma peut être typique et vil-leux en surface, atypique à stroma scléreux abondant en profon-deur. C'est souvent sur la prédominance d'un aspect que le can-cer sera classé, ce qui explique dans une certaine mesure les divergences dans l'appréciation de la fréquence des différentes formes.

WEBBER a proposé une classification basée sur la différen-ciation de la tumeur :

- Grade I : les 3/4 des formations épithéliales sont dif-férenciées ;

- Grade II : 1/2 à 3/4 des formations épithéliales sont différenciées ;

- Grade III : 1/4 à 1/2 des formations épithéliales sont différenciées ;

- Grade IV : 1/4 ou moins des formations épithéliales sont différenciées.





Le pronostic serait fonction de cette différenciation, et d'autant moins sombre que la tumeur est plus différenciée. Peu d'auteurs ont adopté cette classification et nous verrons que sa valeur pronostique est discutable.

### III- EXTENSION ET METASTASES

Il est classique de distinguer les extensions loco-régionales et les métastases. Les premiers auteurs avaient déjà attiré l'attention sur l'importance de l'évolution locale et la fréquence de l'extension au tube digestif, en particulier au colon. SALMON encore opposait la fréquence de l'extension régionale à la rareté des métastases à distance.

a- L'EXTENSION LOCALE se fait vers le tissu conjonctif périvésiculaire et le péritoine, vers la face inférieure du foie et le pédicule hépatique, vers le pylore et le duodéno-pancréas, vers le colon transverse et éventuellement les surrénales, les reins et même la paroi.

Cette extension locale, associée à d'éventuels phénomènes inflammatoires peut être à l'origine de PERFORATIONS :

- en péritoine libre (BOYCE et Mc FETRIDGE 8 % ; KIRSHBAUM et KOZOLL 5 %) ;

- dans un viscère voisin : les fistules ainsi créées sont considérées comme une complication fréquente ; elles se font avec une fréquence à peu près égale dans le duodénum (5,4 à 10 %), dans le colon (9 % pour KIRSHBAUM et KOZOLL) ; DURAND-FARDEL et MORIN avaient noté de telles fistules coliques ; les fistules gastro-vésiculaires peuvent également se voir (fréquence de 6 % pour RIEDEL).



b- L'extension au foie est précoce et fréquente. Elle se fait :

- par drainage lymphatique sous-muqueux et sous-séreux vers le ganglion cystique puis vers le hile et les ganglions caeliaques ;

- par drainage vasculaire au moyen des communications artérielles et veineuses entre la vésicule et la région sous-capsulaire du foie ;

- par contiguïté, le long des veines portes accessoires en particulier entre le fond de la vésicule et le foie.

Les travaux d'ensemble admettent que dans 60 à 90 % des cas le foie est atteint par propagation à partir du lit vésiculaire (ARMINSKI). Suivant le matériel d'étude cette fréquence est susceptible de variations, ainsi FAHIM, Mc DONALD, RICHARDS et FERRIS étudiant 151 pièces d'exérèse, à l'exclusion de pièces d'autopsie, n'ont trouvé que 34 % d'atteintes hépatiques.

c- L'extension au pédicule hépatique a été signalée par plusieurs auteurs (ARMINSKI ; KRAMER : 3 sur 45 cancers métastatiques ; BURDETTE : 23 sur 72 cancers ; DONHAUSER, SALMIN, STRAUCH). FAHIM et COLL retrouvent 5 fois une extension le long du cystique et du cholédoque, au cours de 151 cholécystectomies.

Cette extension parfaitement décrite par ORCEL se fait ;

- dans la paroi des canaux et dans le tissu péri-canaliculaire, le long de l'arbre biliaire extra-hépatique, entraînant une sténose plus ou moins serrée ;

- elle peut s'accompagner de foyers tumoraux intra-canaliculaires ;

- elle peut se prolonger le long des voies biliaires intra-hépatiques, suivant une disposition "en éventail" sur laquelle ont insisté les Auteurs Belges.



d- Les métastases considérées classiquement comme rares, sauf les métastases hépatiques, apparaissent non exceptionnelles actuellement.

Suivant le stade, elles existeraient dans 25 % des cas au stade I, 64 % au stade II, 88 % au stade III, 100 % au stade IV (VADHEIM).

- Les plus fréquentes sont hépatiques, de taille variable, depuis l'aspect miliaire à la limite de la visibilité, jusqu'aux énormes masses tumorales ; ce sont des nodules typiquement métastatiques, régulièrement répartis ou groupés en particulier dans la région périvésiculaire.

Leur fréquence varie de 36 % (COOPER) à 73 % (VADHEIM), 82,5 % (LIEBOWITZ), 83,3 % (KOLLWITZ). Des nodules métastatiques multiples existent dans 8 des cas chirurgicaux de FAHIM.

- Les ganglions régionaux ou à distance sont atteints dans 60 % des cas (ARMINSKI), répartis ainsi :

- le long des conduits biliaires : 52 %
- autour de la veine porte : 48 %
- dans le rétro-péritoine : 19 %

BURDETTE trouve une atteinte ganglionnaire 41 fois sur 72 cas (57 %) répartie ainsi :

- ganglions régionaux : 25 % ;
- ganglions mésentériques : 20,8 % ;
- ganglions rétro-péritonéaux : 9,7 % ;
- ganglions sus-claviculaires : 1,3 %.

Ces adénopathies tumorales peuvent par leur importance donner des symptômes particuliers : dysphagie par volumineux ganglions rétro-oesophagiens, dans une observation de SALMON.





- Les poumons et les plèvres sont atteints dans 8 % des cas pour HYDEN et JONES, 5 % des cas pour BURDETTE, 9,6 % des cas pour DONHAUSER.

Déjà CORNIL avait signalé des noyaux colloïdes dans les organes de la respiration à l'autopsie d'un sujet mort de cancer vésiculaire.

- Le péritoine est assez souvent atteint, dans 30 % des cas pour HYDEN et JONES. On a signalé la possibilité d'ascite gélatineuse au cours de cancers vésiculaires colloïdes.

- D'autres métastases peuvent se voir, pancréatiques (4 sur 72 cas de BURDETTE), ovariennes (3 sur 72 cas de BURDETTE ; 3 sur 52 cas de DONHAUSER), surrénaliennes (1 sur 72 cas de BURDETTE et 52 cas de DONHAUSER) spléniques.

Les os, l'appareil génital féminin, la vessie, le tractus gastro-intestinal, le diaphragme, peuvent être touchés ainsi que l'attache mésentérique (CARNOT et BAUFLE), l'ombilic (LARDENNOIS), le cerveau, le rein, la thyroïde (signalés par ARMINSKI).

ORCEL au cours de l'examen de 8 cancers vésiculaires trouve une extension loco-régionale au foie (7 fois), hile hépatique (2 fois), au tissu péricanalaire (5 fois), au colon (2 fois), au duodénum (1 fois), à la paroi abdominale (1 fois), des métastases hépatiques (7 fois), ganglionnaires (7 fois), pancréatiques (3 fois), péritonéales (3 fois), spléniques (1 fois), pulmonaires (3 fois), génitales (1 fois), surrénalienne (1 fois).

Que ce soit au niveau de la tumeur initiale ou des métastases, les atteintes néoplasiques vasculaires, lymphatiques et nerveuses sont fréquentes.



- L'extension vasculaire des artérioles et des veinules a été trouvée par ORCEL 5 fois sur 8 cancers biliaires, sous forme d'une thrombose massive ou partielle ou sous forme d'une couche de cellules néoplasiques tapissant l'endothélium vasculaire. A l'examen de 115 pièces de cholécystectomies pour cancer de la vésicule, FAHIM et COLL ne trouvent que 16 atteintes vasculaires (13,9 %) et concluent que l'extension vasculaire est une forme mineure de propagation.

- L'extension lymphatique existe dans 35 à 75 % des cas suivant les auteurs.

- Enfin l'atteinte endo ou périnerveuse est trouvée dans 63 % des cas par NEIBLING, dans 22 % par VADHEIM, 36 % par KUWAYTI. Dans la série de FAHIM elle existe dans 23,8 % des cas. Dans la série d'ORCEL 4 fois sur 8.

Cette atteinte nerveuse pourrait être responsable de douleurs (NEIBLING) et même d'un ictère en supprimant les contractions musculaires des canaux (MILLES et KOUCKY, in ORCEL).

e- L'extension paraît précoce et en général existe déjà au moment de l'intervention.

Cependant, certains auteurs au cours de l'examen systématique de pièces d'exérèse vésiculaires, ont eu l'occasion d'observer des cancers encore localisés à la muqueuse et qu'ils ont intégré au groupe des cancers "in situ" ou "intra-épithéliaux". De tels cas sont signalés par SALMON (obs. 13, 14, 15 de sa thèse), par ARIANOFF, DELANNOY, STRAUCH et récemment par LEONARD.



#### IV- HISTOGENESE

Théoriquement l'épithélioma vésiculaire peut avoir 2 origines :

- l'épithélium de surface ;
- l'épithélium des glandes annexes.

L'extension du processus lors de l'examen rend difficile une telle discrimination.

Il est probable que le processus de cancérisation touche à la fois tous les éléments d'un territoire donné.

"La notion classique de point de départ en matière de cancer biliaire semble discutable. L'hypothèse d'une atteinte régionale cadre mieux avec les faits observés" (ORCEL).





## CHAPITRE VIII

---

### ANALYSE DES DOCUMENTS PERSONNELS

La majorité des documents anatomo-pathologiques de ce travail provient du Laboratoire du Professeur Ch. DEBRAY (Hôpital BICHAT) et du Service d'Anatomie Pathologique du Professeur R. LAUMONIER (HOTEL DIEU de ROUEN).

Ces documents concernent 52 malades et comportent :

- 24 pièces de cholécystectomies ;
- 19 autopsies ;
- 12 biopsies opératoires de la vésicule biliaire ;
- 7 biopsies hépatiques, faites 6 fois en cours d'intervention et 1 fois par ponction biopsie à l'aiguille ;
- 1 pièce d'exérèse antro-pylorique ;
- 1 biopsie opératoire du canal hépatique ;
- 1 biopsie oddienne .



Ces documents sont ainsi groupés :

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| - Pièces de <u>cholécystectomie</u> .....                    | 17 |
| (obs.2,3,6,9,11,13,14,16,24,27,31,32,33,34,36,39,40)         |    |
| - Pièces de cholécystectomie                                 |    |
| + biopsie opératoire du <u>foie</u> (obs.23,29,37).....      | 3  |
| + biopsie opératoire du <u>canal hépatique</u> (obs.47)..... | 1  |
| + biopsie <u>oddienne</u> + <u>autopsie</u> (obs.35).....    | 1  |
| + <u>autopsie</u> (obs. 18, 26).....                         | 2  |
| - <u>Biopsies opératoires de la vésicule biliaire</u> .....  | 7  |
| (obs. 5,7,25,44,45,46,49)                                    |    |
| + pièce d' <u>exérèse antro-pylorique</u> (obs.43).....      | 1  |
| + <u>autopsie</u> (obs. 17, 52).....                         | 2  |
| - <u>Biopsies opératoires du foie</u> (obs. 9, 48).....      | 2  |
| - <u>Biopsies opératoires du foie et de la vésicule</u>      |    |
| (obs. 15, 28).....                                           | 2  |
| - Ponction-biopsie du foie + <u>autopsie</u> (obs.22).....   | 1  |
| - Autopsies (obs.1, 4, 10, 12, 19, 20, 21, 30, 38,           |    |
| 41, 42, 50, 51).....                                         | 13 |
| Total.....                                                   | 52 |

La technique de préparation des pièces opératoires et nécropsiques est, dans la mesure du possible, la suivante : lorsque la vésicule n'a pas été ouverte par le chirurgien, elle est ponctionnée dès son arrivée au Laboratoire ; la quantité de bile retirée est remplacée par une quantité identique de formol à 10 % ; la vésicule est alors placée dans un cristalliseur contenant également du formol à 10 %.

Lorsque la pièce est ouverte, après 24 heures de fixation les lésions sont parfaitement vues et leur topographie reconnaissable.



Les prélèvements sont effectués de façon systématique:

- prélèvement transversal au niveau de la résection cystique ;
- prélèvements longitudinaux au niveau du fond, du corps, de l'infundibulum et de la région cervico-cystique ;
- s'il existe des anomalies macroscopiques, des prélèvements particuliers sont bien entendu effectués à leur niveau.

## I- MACROSCOPIE

L'aspect de la vésicule biliaire néoplasique est variable, suivant la localisation du cancer, son stade évolutif et les lésions inflammatoires associées. Ceci explique les erreurs de diagnostic lors des laparoscopies et des explorations chirurgicales.

### 1°- La taille de la vésicule biliaire néoplasique

- Dans 8 observations elle n'est pas indiquée (obs.2, 3, 4,7,10,11,21,51). Il est noté seulement qu'elle est dure (obs. 3,7) ou qu'elle est épaissie et lardacée (obs. 4,21,51).

- Dans 44 observations sa taille est précisée :

. la vésicule est de taille normale, 9 fois (obs. 14, 17, 28, 41, 42, 47, 48, 50) ;

. la vésicule est augmentée de volume, 29 fois : (obs. 1,5,6,8,9,15,16,18,19,22,23,24,25,26,29,30,31,33,34,35, 38,39,43,44,45,46,49,50,52) ;

. la vésicule est diminuée de volume 6 fois: (obs. 12,13,20,27,36,37) ; elle est soit moulée sur des calculs (obs. 13, 27, 36) et partiellement calcifiée (obs.37) ou rétractée au sein d'une masse hépato-vésiculaire (obs.12,20).

AINSI la vésicule biliaire néoplasique est plus souvent augmentée de volume (65,9 % des cas) que diminuée de volume (13,6 %) ou de taille normale (20,4 %).





## 2°- L'aspect de la vésicule biliaire néoplasique

- Sa teinte peut être blanchâtre (obs. 13, 22) ou vineuse (obs. 24).

- Sa surface peut être lisse ou tendue (obs. 15, 24, 29) ou irrégulière et bosselée (obs. 5, 23, 30).

- Ses parois peuvent être très dures (obs. 3, 7, 15, 21, 29, 32, 40, 52), parfois minces (obs. 22), le plus souvent épaissie (obs. 4, 6, 12, 18, 21, 23, 32, 35, 37, 44, 51).

Certains aspects particuliers peuvent être rencontrés :

- calcification pariétale diffuse (obs. 41) ou partielle (obs. 37) ;

- biloculation du corps vésiculaire du fait d'une sténose médio-vésiculaire pseudo-valvulaire (obs. 23, 42).

## 3°- Le contenu de la vésicule biliaire néoplasique est également variable :

- calculs ;
- bile ;
- pus ;
- débris tumoraux.

a- Les calculs : ils sont très variables en nombre, en forme, en couleur, en dureté, comme l'a montré l'étude de 34 vésicules lithiasiques.

Tous les types de calculs ont été rencontrés : bruns, noirs ou blanchâtres, régulièrement colorés ou tachetés, arrondis et lisses, polyédriques ou hérissés de spicules ; parfois très durs, parfois friables dans leur totalité ou recouverts d'une carapace dure, homogène à la coupe ou formés de strates concentriques.

Leur nombre est variable :



- . centaines de petits calculs en "grains de poivre" (obs. 5, 10, 30, 31) ou dizaines de calculs un peu plus gros, de 4 à 5 mm de diamètre (obs. 42) ;
- . plusieurs calculs de 10 à 15 mm, souvent à facettes, noirs (obs. 1), clairs (obs. 38, 44), durs ou friables ou en "écailles de poisson" (obs. 23) ;
- . calculs volumineux peu nombreux (obs. 33, 36, 40) ou uniques (obs. 13, 27, 37) ;
- . calcul unique et petit, surtout au niveau du col (obs. 46) ;
- . gros calcul mêlé à de nombreux calculs en grains de poivre (obs. 35).

Les calculs pourront être libres dans la cavité, agglutinés par une bile épaisse ou des débris nécrotiques, ils peuvent remplir complètement la vésicule dont la paroi est moulée sur eux (obs. 13, 36, 37). Leur étude chimique et spectrographique a été faite dans 3 cas (obs. 38, 42, 49) : il s'agissait de calculs cholestériniques et pigmentaires identiques aux calculs des vésicules non cancéreuses.

Une radio-activité éventuelle a également été recherchée et s'est avérée nulle.

AINSI, rien ne différencie les calculs des vésicules lithiasiques néoplasiques de ceux des vésicules lithiasiques simples, tant dans leur aspect que dans leur constitution : c'est leur mode de formation qui est peut être différent et serait intéressant à connaître.



b- La bile est également variable d'aspect :

- blanche (obs. 6, 9, 20, 26, 33, 38, 50) ;
- verte (n° 5, 45) ;
- trouble et épaisse (obs. 10, 18) ;
- brunâtre (obs. 16).

Elle peut constituer tout le contenu de la vésicule (obs. 16, 26, 50) ou coexister avec des calculs.

c- Du pus peut remplir la cavité vésiculaire, seul (obs. 28, 34), mêlé à des calculs (obs. 1) et à des débris tumoraux (obs. 44) ou associé à un calcul du col (obs. 46).

d- La vésicule biliaire néoplasique peut contenir également :

- du tissu tumoral nécrotique (obs. 15) mêlé à des calculs (obs. 22) et à du pus (obs. 44) ou associé à une prolifération tumorale exophytique diffuse (obs. 30) ;
- des bourgeons néoplasiques (obs. 12, 24, 52) qui tapissent la cavité et la comblent après s'en être détachés ;
- une tumeur exophytique sans lithiase (obs. 14, 47) ;
- une tumeur libre mêlée à des calculs (obs. 45) ;
- une substance mucineuse (obs. 29).

e- Aucune ne contient de sang pur.

AINSI : en dehors des calculs (34 fois) le contenu de la vésicule a été précisé 32 fois :

- absence de bile : 4 fois ;
- présence de bile : 11 fois (34,3 %), 4 fois d'aspect sensiblement normal (obs. 5, 10, 16, 18), 7 fois blanche (6, 9, 20, 26, 33, 38, 50) ;
- présence de pus : 5 fois (15,6 %) (obs. 1, 28, 34, 44, 46) ;





- présence de débris ou de bourgeons tumoraux : 5 fois (15,6 %) (obs. 15, 22, 24, 30, 44) ;
- tumeur endo-vésiculaire : 5 fois (15,6 %) soit végétante diffuse : 2 fois (obs. 12, 52), soit exophytique fondique : 2 fois (obs. 14, 47), soit libre dans la cavité : 1 fois (obs. 45) ;
- présence d'une bile mucineuse : 1 fois (obs. 29).

#### A- FORMES LOCALISEES

L'examen macroscopique des vésicules biliaires néoplasiques a permis de constater que 21 fois sur 52, la tumeur paraît localisée à un segment de cet organe, soit dans 40,4 % des observations (Figure 11).

La tumeur semble localisée :

- au niveau du fond : 3 fois (14,3 %) ;
- au niveau du corps : 6 fois (28,6 %) ;
- au niveau du col : 11 fois (52,4 %) ;
- libre dans la cavité vésiculaire : 1 fois (4,7 %).

Au niveau du fond : la tumeur se présente :

=====

- deux fois sous forme d'une zone infiltrée revêtue par une muqueuse végétante, dans une vésicule lithiasique (obs.33) et dans une vésicule non lithiasique remaniée par des zones de nécrose, de suppuration et d'hémorragies (obs.44) ;
- une fois sous forme d'une masse tumorale de 2 cms de diamètre (obs. 47).

Au niveau du corps, le cancer se présente :

=====

- une fois sous forme d'une tumeur de 2 cms de diamètre environ, molle, irrégulière, implantée sur le tiers moyen du corps vésiculaire (obs. 14) ;



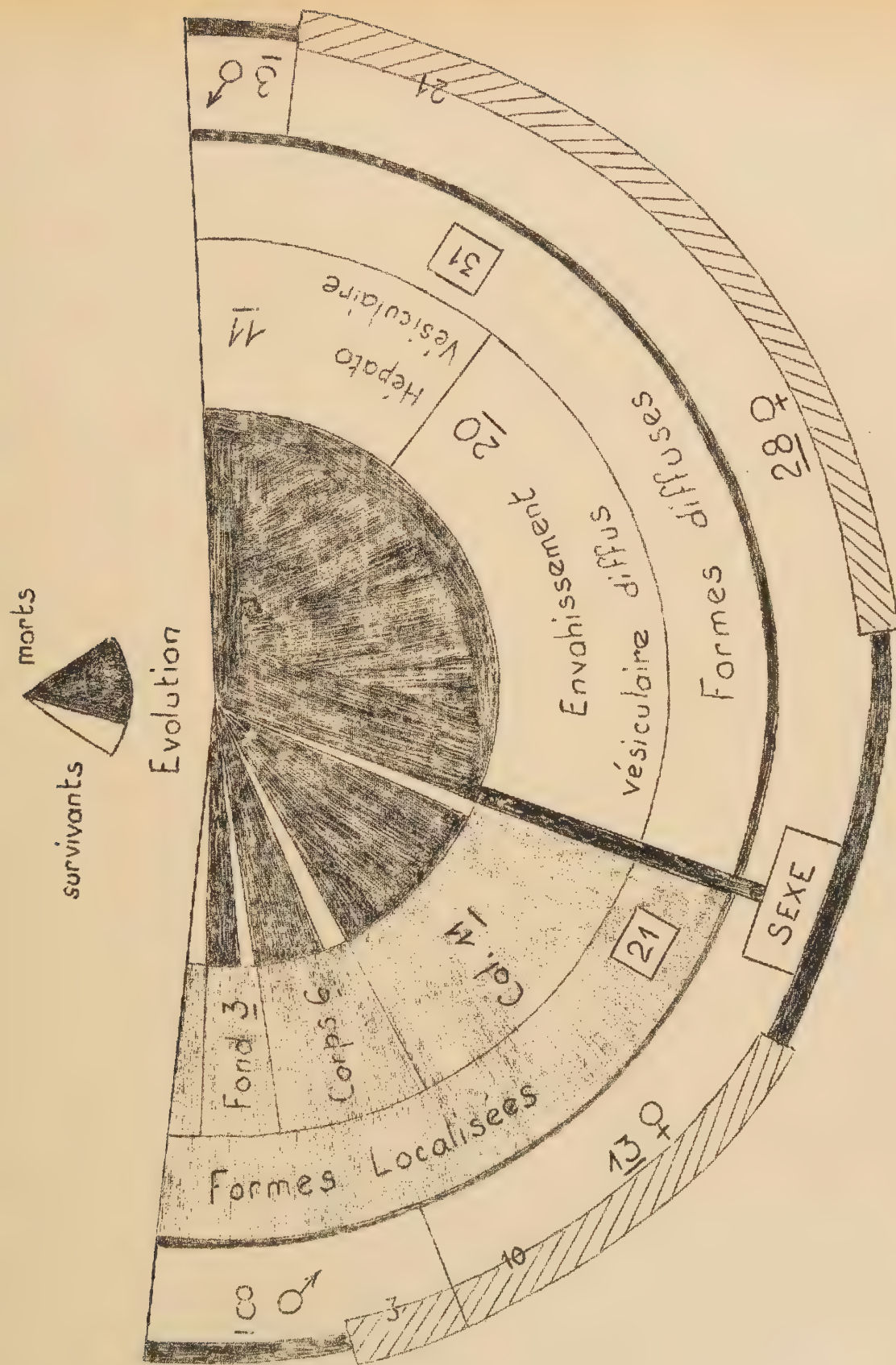


Fig. 11 - ANATOMIE MACROSCOPIQUE  
de 52 cancers de la vésicule biliaire.



- deux fois sous forme d'une volumineuse tumeur irrégulière, bosselée, végétante, en partie sphacélée, de la face supérieure du corps vésiculaire (obs. 24) et de la face supérieure de l'infundibulum (obs. 49) ; cette dernière tumeur, qui refoule le col, infiltre localement le foie ;

- une fois sous forme de deux petites tumeurs de 3mm sur 5mm de la partie interne du corps vésiculaire ; l'une sessile implantée sur la face hépatique, l'autre pédiculée, implantée sur la face inférieure (obs. 32, figure 13) ;

- une fois sous forme de plusieurs zones infiltrées (obs. 46) ;

- une fois sous forme d'une infiltration de la région infundibulaire, associée à de petites végétations superficielles.

Au niveau du col, dans nos observations, la tumeur est toujours circonférentielle, à la fois bourgeonnante, infiltrante et sténosante.

- Tantôt l'infiltration prédomine, épaississant les parois de façon diffuse (obs. 2, 16, 26, 35) sténosant la lumière qui peut être occupée par un calcul (obs. 11) ou bordée par une muqueuse nécrotique (obs. 39).

- Tantôt la tumeur se développe dans un sens surtout exophytique :

- . formations papillaires blanchâtres (obs. 22) ;
- . masse tumorale d'aspect scléro-lipomateux prise pour un calcul enclavé du col au cours de la palpation chirurgicale (obs. 6) ;
- . volumineux bourgeon de 2 cms de diamètre saillant hors de l'orifice cervical, implanté sur une longueur de 15mm et se terminant par quelques bourgeons sur le cystique (obs. 38) ;







FIG. 12 : Cancer localisé de la région cervico-cystique, végétant et sténosant (obs. 40)

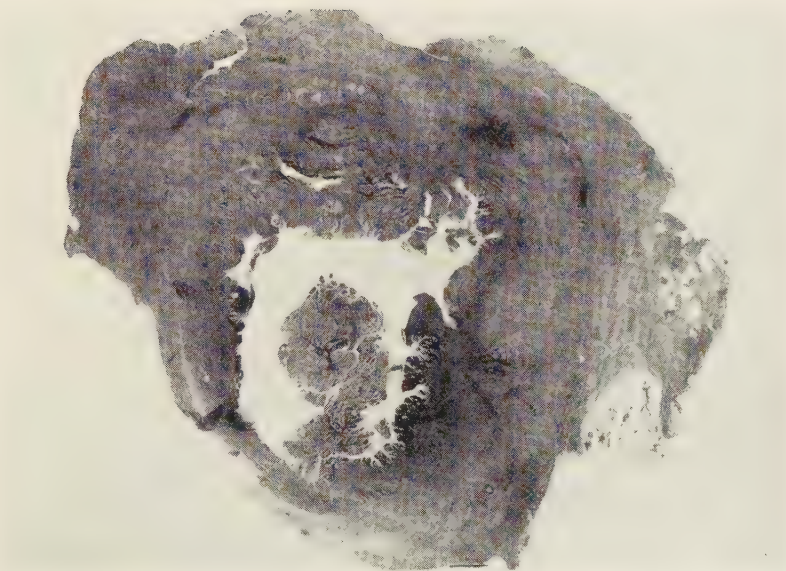


FIG. 13 : Cancer localisé, bifocal, du corps de la vésicule biliaire. Montage histologique montrant la tumeur supérieure largement implantée et la tumeur inférieure pédiculée (obs. 32)



- tumeur végétante obstruant le canal cervico-cystique sur une longueur de 25mm (obs. 40, figure 12) et infiltrant déjà le foie (obs. 19)

Ces tumeurs qui semblent localisées s'accompagnent souvent déjà d'une extension au foie et au pédicule hépatique, et même de métastases, comme nous le verrons dans un chapitre ultérieur ; ceci est d'ailleurs une loi de carcinologie générale.

Une fois la tumeur était libre dans la cavité vésiculaire, sous forme d'une masse molle blanchâtre, de 1cm de diamètre, mêlée à des calculs.

#### B- FORMES DIFFUSES

Elles constituent 31 de nos observations, soit 59,6 % (Fig. 11).

Nous distinguerons :

- les formes diffuses simples, caractérisées par l'envahissement de toute la vésicule ;
- les formes à type de grosse masse hépato-vésiculaire.

Les formes diffuses simples : 20 observations entrent dans ce groupe :

- forme végétante diffuse : nous n'avons rencontré qu'une seule fois ce type de cancer : la paroi d'ailleurs épaissie, est recouverte d'épaisses végétations irrégulièrement disséminées sur une muqueuse hémorragique (obs. 52) ;

- forme infiltrante diffuse : 19 fois la paroi est modifiée plus ou moins intensément par l'infiltration néoplasique. Elle peut être :

- indurée de façon diffuse (obs. 3, 9, 25, 48) ;
- parfois mince (obs. 27) ;



. le plus souvent épaissie assez régulièrement (obs. 4, 18, 21, 34, 37, 51) ou irrégulièrement (obs. 5, 13) difficile à distinguer d'une cholécystite subaiguë (obs. 23, figure 14).

Deux fois l'infiltration pariétale est associée à quelques bourgeonnements de la muqueuse (obs. 13, 23).

Au maximum l'infiltration réalise un bloc tumoral sous-hépatique commençant à infiltrer le foie (obs. 7).

Les formes à type de masse hépato-vésiculaire  
=====  
représentent 11 des observations (soit 21,3 % de l'ensemble des observations, 35,4 % des formes diffuses).

La région vésiculaire est occupée par une volumineuse tumeur bosselée, dure, blanchâtre.

Cette tumeur :

- envahit la face inférieure du lobe droit du foie et même le bord antérieur (obs. 12, 17 et fig. 16) ;
- elle peut adhérer au dudénum (obs. 1) ou infiltrer sa paroi (obs. 12, 20, 43, 50) ;
- elle peut infiltrer la paroi pylorique (obs. 12, 20) ;
- elle peut adhérer à l'angle droit du colon (obs. 1) ou infiltrer sa paroi (obs. 12) ;
- elle peut s'infiltrer le long du pédicule hépatique (obs. 1, 12, 20) ; parfois elle est rétractée sur le hile (obs. 30) ;
- elle peut envahir le pancréas (obs. 43, 50).

Nous n'avons pas d'observation d'extension à la paroi.

Cette tumeur est centrée sur une vésicule volumineuse (obs. 1) ou petite (obs. 20), pleine de calculs (obs. 8, 20, 30, 42) de bourgeons tumoraux (obs. 12, 30), de pus (obs. 1, 28) de bile blanche (obs. 20) ou revêtue par une muqueuse bourgeonnante (obs. 42, 50).





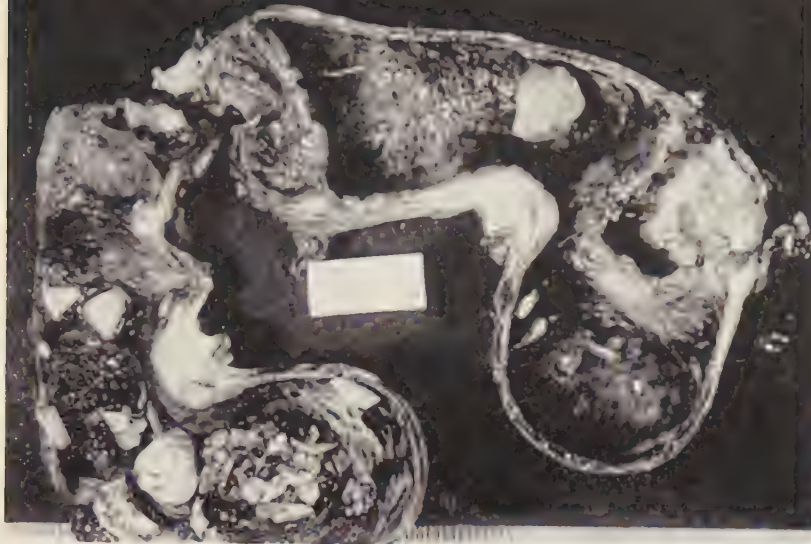


FIG. 14

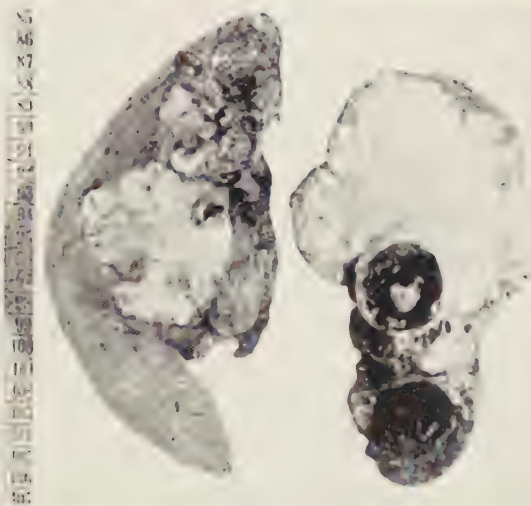


FIG. 15



FIG. 16

- FIG. 14 : Cancer vésiculaire diffus. Aspect macroscopique d'une cholécystite chronique lithiasique. Anomalie morphologique (vésicule trilobée) (obs. 23)
- FIG. 15 : Cancer à type de grosse masse hépato-vésiculaire développée à partir d'une vésicule "porcelaine" lithiasique (obs. 41)
- FIG. 16 : Cancer à type de grosse masse hépato-vésiculaire caractéristique (obs. 17)



Dans une observation, la masse hépato-vésiculaire est centrée sur une vésicule "porcelaine" et lithiasique (obs.41, figure 15).

EN RESUME : l'aspect macroscopique de la vésicule néoplasique est très variable, parfois évocateur du fait d'une tumeur évidente localisée ou diffuse, parfois trompeur du fait de lésions inflammatoires prédominantes et d'apparence banale.

Parmi nos 52 observations, nous avons relevé (Figure 11):

- 21 formes localisées : le siège électif nous paraît être la région cervico-cystique. La tumeur surtout exophytique au niveau du fond et du corps est à la fois végétante, infiltrante et rapidement sténosante au niveau du col.

- 31 formes diffuses dont 11 à type de grosse masse hépato-vésiculaire : la tumeur est essentiellement infiltrante dans ces formes diffuses.

La variabilité de l'aspect des vésicules cancéreuses et leur caractère souvent trompeur expliquent la difficulté du diagnostic endoscopique et per-opératoire.



## II- HISTOLOGIE

La répartition des différentes formes histologiques dans nos observations est comparable à celle de la littérature. Tous les cancers que nous avons reconnus sont des épithéliomas.

### A- LES FORMES TYPIQUES

Elles prédominent puisqu'elles représentent 31 observations. Nous classons dans les formes typiques les épithéliomas entièrement différenciés dans le sens excréto-biliaire, ou ne comportant que de rares travées ou amas sans structure au sein des formations tubulaires ou dans l'axe des formations papillaires.

1°- Les cellules. Elles sont le plus souvent cylindriques ou cylindro-cubiques ; elles peuvent être plus aplaties, surtout lorsqu'elles revêtent des tubes distendus, mais rarement elles deviennent endothéliiformes.

Leur cytoplasme est bien limité. Dans la majorité de nos observations, il prend des colorants basiques plutôt, nous semble-t-il, que les colorants acides ; parfois la tumeur est constituée par des cellules claires, en général plus grandes que les cellules sombres et de forme cubique. Ces cellules claires peuvent former la totalité de la tumeur (obs. 24, 31, 17), ou coexister avec des cellules sombres basophiles (obs. 29, 32, 37, 38, 47, 48) ou éosinophiles (obs. 12, 35). En général, lorsqu'il existe deux types de cellules, chaque tube n'est bordé que d'une seule variété de celles-ci ; ainsi chaque unité structurale de la tumeur semble différenciée suivant un seul mode.





Le cytoplasme est tantôt homogène, tantôt parsemé de petites vacuoles ou comportant une grosse vacuole supra-nucléaire celle-ci est bien limitée ou se traduit seulement par une zone moins colorée de contours mal définis. Les colorations des graisses par le SOUDAN III sur coupes à la congélation sont négatives. Les colorations par le muci-carmin et la méthode de Hotchkiss-Mac-Manus font apparaître une teinte rose parfois pâle, parfois éclatante ; il s'agit donc d'une substance mucopolysaccharidique. Cette sécrétion apparaît fréquente, aussi bien dans les cellules claires (obs. 12, 31, 35) que dans les cellules sombres (obs. 10, 16, 20).

Les noyaux sont d'aspect variable : centraux dans les cellules cubiques, basaux dans les cellules cylindriques.

Ils sont parfois égaux entre eux, très pauvres en monstruosités et en mitoses (obs. 10, 32, 33, 45) ; parfois ils sont seulement plus gros que les noyaux normaux (obs. 12). Dans certains cas des irrégularités des contours et de la coloration (obs. 38) attirent l'attention. Dans d'autres cas enfin, les anomalies sont franches et même très nombreuses (obs. 20, 22, 25, 35, 37, 41, 47, 48).

2°- L'agencement des cellules dans ces formes typiques est stéréotypé suivant deux modes :

- agencement tubulaire, glanduliforme ;
- agencement papillaire (fig. 17)

souvent intriqués.

a- L'agencement tubulaire peut être d'une remarquable régularité, sous forme de tubes arrondis ou allongés, droits ou sinueux ; lorsque ces tubes sont revêtus d'une couche de cellules très différenciées et sans anomalies nucléo-cytoplasmiques évidentes, ils reproduisent une muqueuse vésiculaire quasi normale ; on conçoit les difficultés diagnostiques en



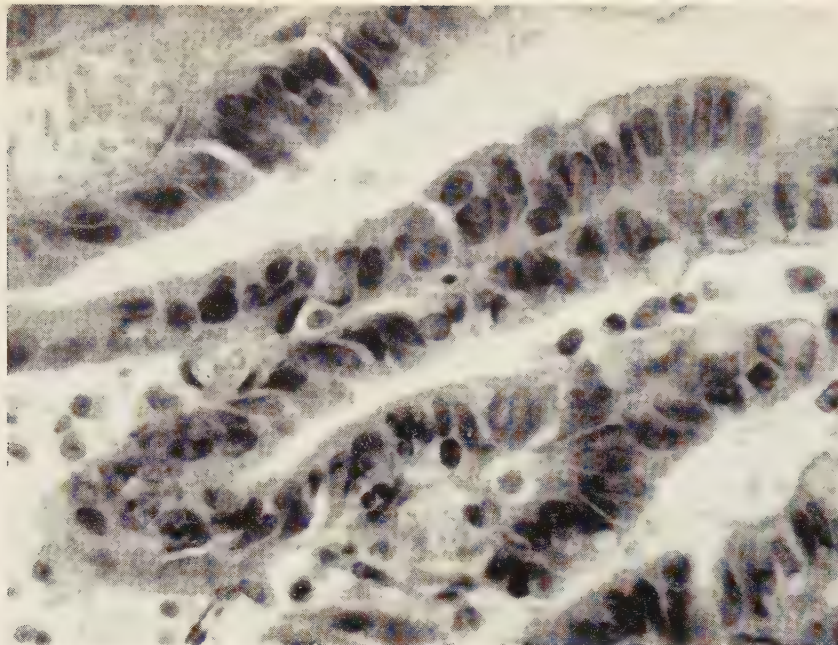


FIG. 17 : Epithélioma typique excréto-biliaire ; les cellules basophiles à gros noyaux irréguliers sont agencées le long de minces franges superficielles (obs. 16 ;  $\text{G} \times 160$ )

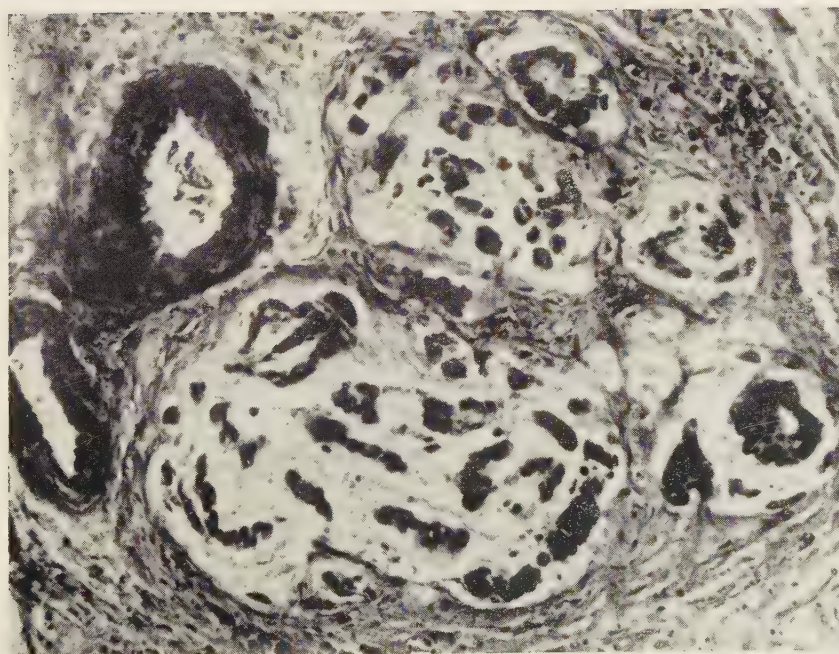


FIG. 18 : Zones colloïdes dans un épithélioma cervico-cystique de structure mixte excréto-biliaire et épidermoïde (obs. 26 ;  $\text{G} \times 32$ )





l'absence de notions d'envahissement ou de métastases. L'observation 10 est typique de cette forme différenciée de cancer, aussi bien au niveau de la tumeur initiale que des métastases.

b- Le plus souvent les tubes sont inégaux (obs. 14, 16) irréguliers et végétants (obs. 24, 31) ; ils sont tantôt de taille moyenne, tantôt collabés, tantôt distendus par du mucus.

c- Aux tubes peuvent être mêlées des cellules cylindriques, allongées côte à côte et formant des palissades qui ressemblent à des lambeaux d'épithélium vésiculaire superficiel ; peut être s'agit-il simplement d'incidences de coupes tangentielles à des tubes glandulaires.

d- L'agencement papillaire des cellules néoplasiques sous forme de franges cellulaires ramifiées peut constituer le seul type structural d'une tumeur (obs. 40, 45).

e- Le plus souvent, les deux types tubulaire et papillaire sont intriqués (obs. 12, 17, 18, 31, 32, 33 et fig. 13). La différenciation structurale se fait avec une particulière fréquence dans le sens papillaire en surface de la tumeur et dans le sens tubulaire en profondeur, qu'il s'agisse de tubes réguliers (obs. 12) ou irréguliers et végétants (obs. 24, 37).

3°- Le stroma est d'abondance variable ;

- peu abondant (obs. 3, 41, 48) ;
- sous forme de travées grêles, formant essentiellement l'axe de végétations (obs. 12, 17, 32, 33, 34, 40, 45) ;
- d'épaisseur variable suivant les zones : irrégulièrement réparti, en rapport avec l'agencement cellulaire, grêle en surface, correspondant à une structure papillaire, épais en profondeur, entre les formations tubulaires (obs. 3, 31, 37) ;
- abondant et scléreux (obs. 7, 17, 20, 29).





Ce stroma est le plus souvent fibroblastique, parfois entièrement scléreux (obs. 7, 12, 17, 20, 22, 29, 33, 34, 40, 41, 45).

Les remaniements sont assez rares :

- oedémateux et congestifs (obs. 3, 31) ;
- inflammatoires (obs. 18, 33) ; les cellules surtout lymphocytaires ou plasmocytaires forment des travées ou des nodules irrégulièrement dispersés, mêlés à des foyers de polynucléaires normaux ou altérés ;
- nécrotiques (obs. 7, 22, 24, 29, 41) ;
- colloïdes (obs. 10, 29) ;
- surcharge calcaire (obs. 37).

#### B- LES FORMES ATYPIQUES

Elles représentent 7 de nos observations (obs. 1, 5, 9, 21, 36, 49, 52). Elles sont constituées par des cellules tumorales dont l'agencement ne rappelle en rien la muqueuse vésiculaire.

1°- Les cellules. Elles sont le plus souvent petites (5 fois), cylindriques ou cubiques et surtout polyédriques ; leur forme varie d'un cas à l'autre et dans une même tumeur.

Elles peuvent être basophiles (obs. 5, 9, 36), éosinophiles (obs. 21) ou claires (obs. 49), ou mixtes (obs. 52). Leur noyau a une position indifférente : tantôt très riche en monstruosités nucléaires (obs. 21, 52), tantôt peu modifié (obs. 5-9).

2°- L'agencement de ces cellules est polymorphe :

- elles peuvent être disposées en travées, grêles et épaisses ;
- en nappes irrégulières ;



- en amas cloisonnés par des travées conjonctives et réalisant un aspect alvéolaire.

Ces différents groupements sont associés au sein d'une même tumeur : on peut y trouver également des éléments cellulaires disséminés, isolés ou par petits groupes.

Certaines tumeurs atypiques comportent quelques tubes glandulaires (obs. 5, 9, 36) ébauchés ou bien différenciés, ainsi que quelques formations papillaires (obs. 21).

3°- Le stroma est variable :

- soit grêle (obs. 21, 48, 52) ;
- soit abondant (obs. 1, 5, 9, 36).

Il est essentiellement fibroblastique et comporte :

- des îlots inflammatoires lympho-plasmocytaires ou polynucléaires (obs. 5, 52) ;
- des plages nécrotiques (obs. 5) ;
- des zones de métamorphisme colloïde (obs. 5).

C- A côté de ces deux groupes existent des formes difficiles à classer dans lesquelles des zones de structure typique et des zones atypiques, intriquées ou séparées, sont en proportion à peu près égale (obs. 42).

Ainsi, dans 5 de nos observations (obs. 4, 13, 19, 30, 42) sont mêlés des tubes glandulaires, des formations papillaires à des dispositions trabéculaires, alvéolaires, et à des amas cellulaires disséminés.

Tous les types cellulaires peuvent y être rencontrés : cellules sombres ou claires et également de petites cellules anaplasiques.

Dans tous les cas, sont notées d'importantes monstruosité nucléaires (obs. 4, 13, 42).



Le stroma n'a pas de caractères particuliers ; il peut être scléreux, il est tantôt abondant (obs. 30), tantôt d'épaisseur variable suivant les zones (obs. 19, 42). Il peut comporter des remaniements oedémateux (obs. 30), nécrotiques (obs. 30) ou colloïdes (obs. 42).

Si nous voulions adopter la classification de WEBER :

- les formes typiques correspondraient au grade I ;
- les formes atypiques au groupe II ;
- les formes à la fois typiques et atypiques au grade II et III.

#### D- FORMES METAPLASIQUES

##### a- Forme métaplasique épidermoïde pure

Une seule de nos observations entre dans ce groupe (obs. 28). La tumeur est faite de grandes cellules claires ou éosinophiles, à gros noyaux monstrueux ; les amas et les cordons cellulaires subissent une kératinisation complète avec présence de quelques globes cornés. Le stroma forme d'épaisses travées scléreuses. Il existe peu de remaniements inflammatoires ou nécrotiques.

##### b- Forme mixte à contingent métaplasique épidermoïde

Parmi nos observations, 8 entrent dans ce groupe. Le contingent métaplasique est juxtaposé aux autres types cellulaires ou intriqué avec eux.

Dans la majorité des cas, la tumeur est faite de grandes cellules polyédriques, claires ou éosinophiles et souvent très riches en monstruosité nucléaires, dont la différenciation ne dépasse pas le stade des cellules de Malpighi (obs. 44, 50).

Cependant la kératinisation peut être assez poussée sur un mode parakératosique (obs. 51), ou orthokératosique (obs. 15, 39, 43). Parfois existent des ébauches de globes





cornés (obs. 26) et, dans un de nos cas, une maturation kératodermique intense avec volumineux globes cornés (obs. 23) (Fig. 19, 20).

Le reste de la tumeur peut être :

- typique : tubulaire (obs. 23, 39, 43, 44, 50, 51) ;
- ou papillaire (obs. 26) ;
- atypique.

Le stroma :

- est pauvre et très scléreux (obs. 23, 26) ;
- le plus souvent fibroblastique et abondant (obs. 39, 43, 44, 50)
- assez souvent remanié par des plages d'oedèmes et d'hémorragies (obs. 26), de nécrose (obs. 50), d'ilôts inflammatoires (obs. 39) ou suppurés (obs. 43, 51).

EN CONCLUSION (Fig. 21) . Parmi les 52 épithéliomas primitifs de la vésicule biliaire que nous avons observés :

- les épithéliomas typiques excréto-biliaires représentent la majorité des cas (59,6 %). Ils sont constitués par des cellules surtout basophiles ou claires, agencées en formations tubulaires ou papillaires ;

- les épithéliomas atypiques ou à la fois typiques et atypiques représentent environ le quart des observations ;

- les épithéliomas métaplasiques épidermoïdes ont été trouvés dans une proportion de 15 % environ. Ils nous semblent très rares à l'état pur (un seul cas) ; ils ne constituent le plus souvent (8 cas) qu'une partie d'un épithélioma excréto-biliaire typique ou atypique ;

- la sécrétion de mucus ne nous a jamais parue suffisante pour que puissent être isolées des formes colloïdes.



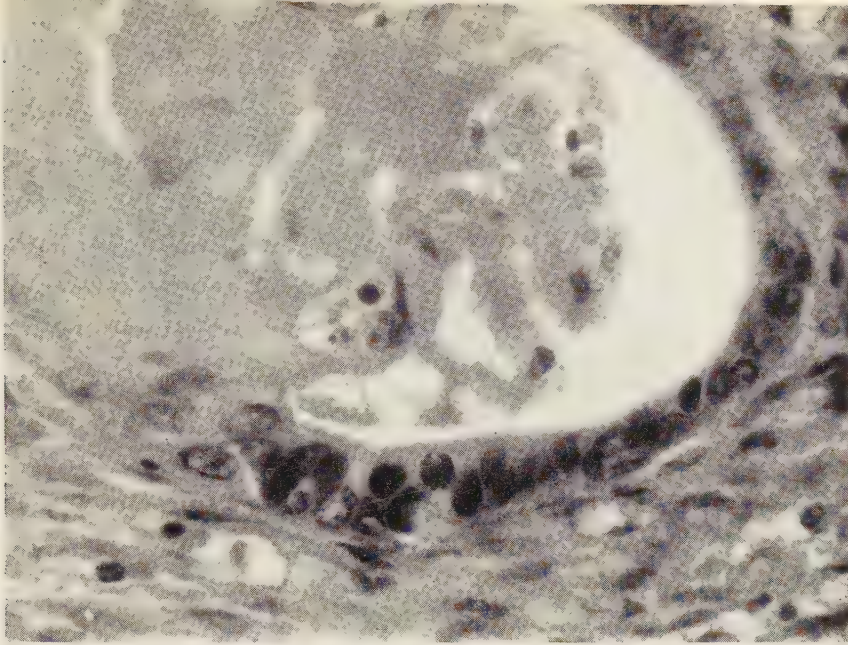


FIG. 19 : Tube glandulaire limité par un épithélium néoplasique, de type excréto-biliaire à droite, de type métaplasique épidermoïde à gauche (obs. 23 ; G  $\times$  160)

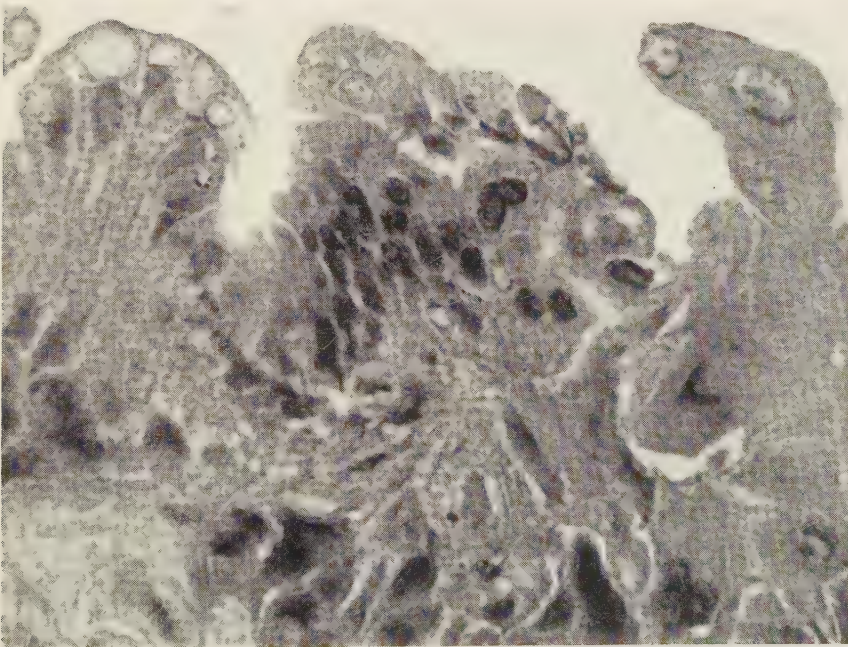


FIG. 20 : Intrication de cellules glandulaires contenant des vacuoles apicales mucoïdes et de cellules épidermoïdes, dans un épithélioma vésiculaire de structure mixte (obs. 23 ; G  $\times$  160)





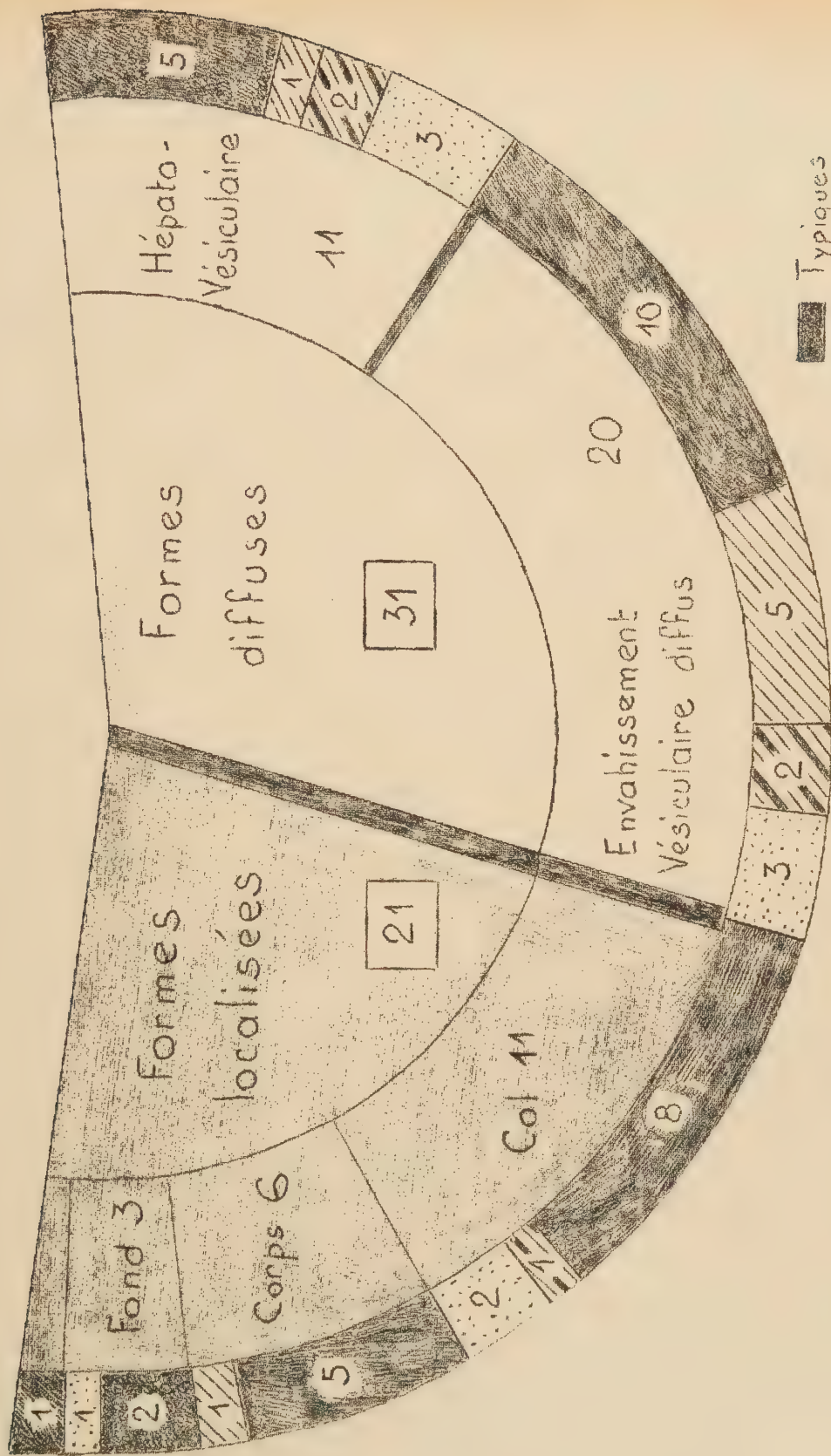


Fig. 21 - ANATOMIE MICROSCOPIQUE  
de 52 cancers de la vésicule biliaire.





### III- EXTENSION ET METASTASES

#### 1 - EXTENSION PARIETALE

A- L'EXTENSION EN PROFONDEUR : dans tous les cas, sauf 5, toute l'épaisseur de la paroi vésiculaire est infiltrée par les éléments tumoraux, soit sur toute la surface de l'organe, dans les formes diffuses, soit au niveau de l'implantation de la tumeur et la débordant plus ou moins, dans les formes localisées.

Tantôt cette extension se fait directement ; elle détruit et remplace toutes les couches de la paroi, jusqu'à la séreuse qui participe au processus de façon inégale ; tantôt la propagation directe s'arrête à la musculieuse ou à la sous-séreuse, mais des images d'invasion vasculo-nerveuse existent à tous les niveaux de la paroi.

Dans 5 observations seulement, l'extension en profondeur est limitée :

- une fois la tumeur est libre à l'intérieur de la vésicule ; malgré des coupes en séries de la paroi vésiculaire, son point d'implantation n'a pas été retrouvé, et nulle part n'ont été vus d'éléments néoplasiques (obs. 45) ;

- deux fois la tumeur, végétante, ne dépasse pas la couche musculaire (obs. 32, 33) ;

- deux fois le tissu tumoral atteint la sous-séreuse mais ne l'envahit pas et ne s'accompagne pas d'invasion vasculo-nerveuse (obs. 40, 46).

Il s'agit de formes localisées. Elles correspondent à des malades apparemment guéris après cholécystectomie, depuis 2 à 3 ans.



## B- L'EXTENSION EN SURFACE

- Dans tous les cas de cancers diffus, la totalité de la surface de la vésicule est néoplasique ; la prolifération ne s'arrête pas de façon nette au niveau du col mais se prolonge dans la région cervico-cystique.

La prolifération tumorale est le plus souvent régulière sur l'ensemble de l'organe ; dans certains cas elle est inégale ; entre de larges zones tumorales végétantes et infiltrantes, séparées les unes des autres, existent des aspects de cancer "in situ" (obs. 23, fig. 26).

- Dans certains cancers apparemment localisés à un segment vésiculaire, on a la surprise, à l'examen histologique, de découvrir un autre foyer à distance : tantôt superficiel, tantôt infiltrant :

- . une fois la tumeur du Corps s'accompagne de franges muqueuses néoplasiques de la région cervico-cystique (obs. 14) ;

- . une fois, une tumeur de la face supérieure du corps vésiculaire se prolonge au niveau du col et du début cystique (obs. 47) ;

- . de même, une tumeur cervico-cystique peut déborder dans la région infundibulaire (obs. 40, fig. 12 ).

## 2°- EXTENSION AU PARENCHYME HEPATIQUE VOISIN

Elle est importante dans les cancers à type de grosse masse hépato-vésiculaire ; la tumeur envahit le lobe droit du foie à partir de l'ensemble du lit vésiculaire, sur une épaisseur de plusieurs centimètres, pouvant détruire la moitié du parenchyme hépatique.

Dans certains cas, sans que le processus soit suffisant pour provoquer une volumineuse tumeur centrée sur la vésicule, le parenchyme hépatique voisin du lit vésiculaire est in-



filtré par les éléments tumoraux, souvent sur une surface limitée, correspondant à la base d'implantation du cancer: face supérieure du corps (obs. 24), région infundibulaire (obs. 49). Cette extension est parfois reconnue à l'intervention, devant un aspect cartonné du foie ; tantôt le chirurgien préfère s'abstenir de toute exérèse (obs. 29), tantôt il pratique une résection limitée du foie (obs. 27).

Cette extension se fait par voie vasculo-nerveuse et lymphatique et par propagation directe en particulier le long des espaces conjonctifs.

Cette extension au foie s'accompagne d'un envahissement du tissu péri-vésiculaire, directe en particulier dans la graisse et par voie vasculaire et nerveuse.

### 3°- EXTENSION VASCULAIRE ET NERVEUSE

L'étude de l'extension tumorale aux vaisseaux et aux nerfs périphériques peut être faite de façon valable sur 40 de nos 52 observations.

En effet :

- 5 fois nous n'avons pu obtenir de coupes, et cette précision n'était pas portée sur le compte-rendu (obs. 1, 2, 6, 11, 24) ;

- 7 fois les documents histologiques sont insuffisants pour juger de cette extension : il s'agit de biopsies vésiculaires (obs. 5, 7, 15, 25, 31) ou de biopsies hépatiques (obs. 8, 48).

Sur les 40 observations retenues :

a- 7 fois il n'existe aucune invasion vasculaire, lymphatique ou nerveuse (obs. 23, 32, 33, 40, 44, 45, 46) ; parmi ces cas, sont compris les 5 malades survivants.





b- Dans tous les autres cas, il existe une atteinte dissociée ou simultanée des vaisseaux, des lymphatiques et des nerfs.

Mais sa signification est variable, et nous pouvons distinguer deux groupes :

- dans un premier groupe, les images d'invasion ne sont pas distinctes du reste de la tumeur ; les éléments vasculo-nerveux sont inclus dans la tumeur et dissociés par elle, au même titre que tous les éléments constitutifs de la paroi vésculaire (obs. 3, 9, 27, 28, 29, 39) ;

- dans un second groupe, les images d'invasion vasculo-nerveuse sont au contraire bien individualisées.

AU NIVEAU DES ARTERES. Plusieurs aspects peuvent se rencontrer :

- tantôt elles sont entièrement comblées par du tissu tumoral ;

- tantôt l'endothélium est remplacé par une ou plusieurs couches de cellules tumorales qui laissent persister une lumière centrale normale ou obstruée par une thrombose sanguine ;

- tantôt, surtout dans les artères de moyen volume, il arrive de rencontrer des îlots tumoraux intra-pariétaux et des bourgeons néoplasiques à demi libres dans la lumière vasculaire. La structure du tissu tumoral peut être bien différenciée ; elle est souvent tubulaire, lorsque les métastases sont rencontrées dans l'épaisseur de la paroi, papillaire lorsqu'elles tapissent la lumière vasculaire ; quant aux thromboses néoplasiques, elles sont formées surtout des cellules tassées les unes contre les autres, souvent mêlées à une thrombose sanguine et parfois nécrosées.

Une atteinte vasculaire distincte de l'envahissement tumoral direct est trouvée 24 fois sur 40.



Parmi ces 24 observations, 5 ne comportent pas d'atteinte nerveuse associée.

Parmi les 10 observations où les vaisseaux ne sont pas envahis, une fois existe une atteinte lymphatique importante (obs. 12) et une fois une atteinte lymphatique et nerveuse (obs. 16).

AU NIVEAU DES VEINES : l'atteinte néoplasique réalise les mêmes aspects qu'au niveau des nerfs.

AU NIVEAU DES LYMPHATIQUES : l'aspect le plus fréquemment rencontré est celui d'une injection des lymphatiques par des amas cellulaires formant de gros bourgeons qui distendent la paroi.

Cette atteinte lymphatique existe dans 23 observations ; 2 fois elle est très importante (obs. 14, 37).

AU NIVEAU DES NERFS : l'atteinte néoplasique des éléments nerveux nous a paru fréquente. Elle se fait :

- soit dans la gaine des nerfs (fig. 22) ; le nerf semble séparé de sa gaine par des cavités pseudo-glandulaires tapissées sur leurs deux faces par une muqueuse néoplasique ;
- soit à l'intérieur du nerf, entre les cylindraxes ;
- soit dans le tissu péri-nerveux.

Ces métastases peuvent être très différenciées.

Les nerfs envahis sont souvent entourés par une gaine inflammatoire à prédominance lymphocytaire ; il faut noter d'ailleurs que tous les nerfs d'un territoire ne sont pas atteints ; les éléments respectés par l'envahissement tumoral sont souvent longés par de telles cellules inflammatoires en coulées.





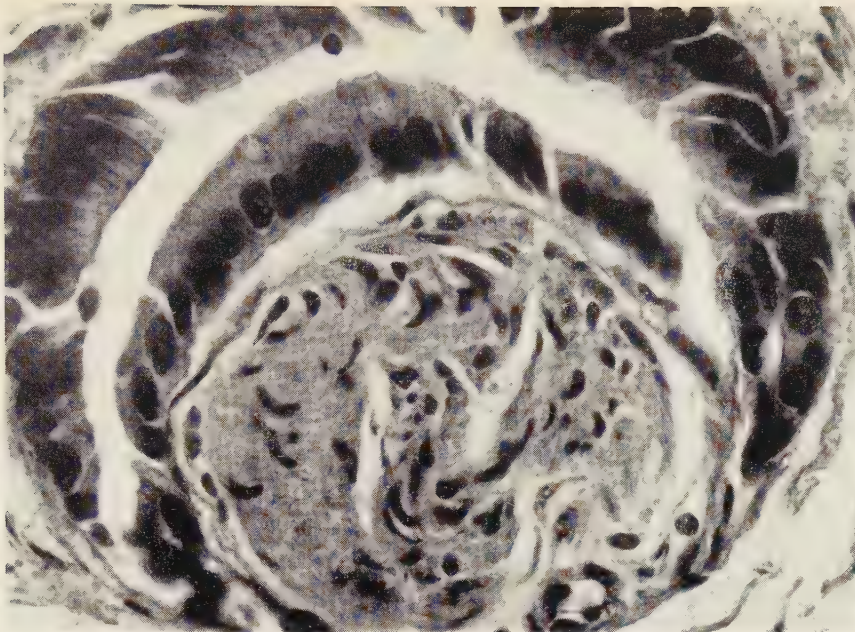


FIG. 22 : Envahissement néoplasique de la gaine d'un nerf : le tube épithéliomateux différencié, excréto-biliaire, forme un croissant enserrant dans sa concavité un nerf épaissi par une fibrose interstitielle (obs. 10 ; G  $\times$  160)

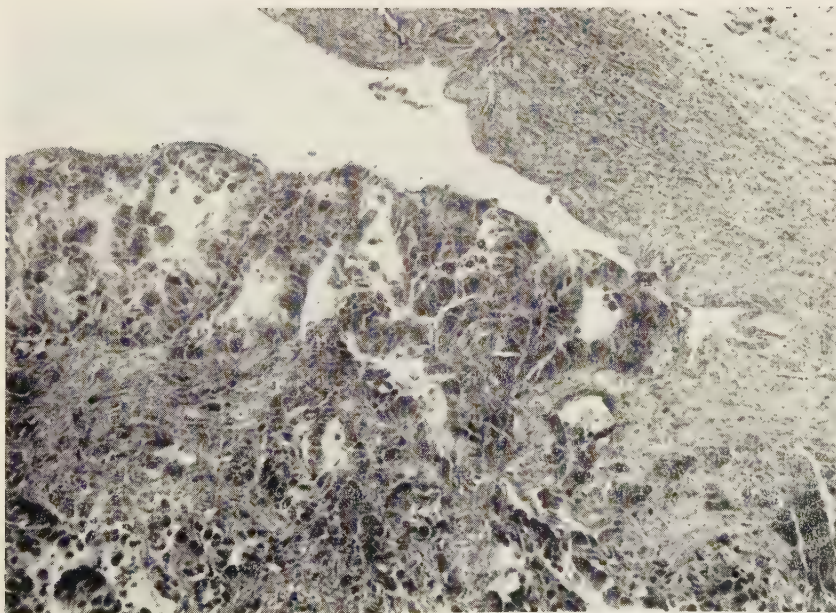


FIG. 23 : Tumeur végétante et infiltrante du canal hépatique gauche, associée à un cancer cervico-cystique (obs. 38 ; G  $\times$  32)





Les nerfs envahis peuvent subir un certain nombre de modifications :

- ils sont souvent le siège d'une hypertrophie nette (obs.16) ;
- les fibres nerveuses peuvent présenter des lésions dégénératives importantes allant jusqu'à l'effacement (obs.10);
- le tissu interstitiel est épaissi par de l'oedème, des infiltrats hémorragiques (obs. 10) et au maximum une fibrose hyaline.

Des lésions endo et péri-nerveuses sont observées dans 20 observations ; elles sont particulièrement importantes dans 3 d'entre elles (obs. 4, 10, 18). Dans tous les cas d'atteinte nerveuse, il existe également une atteinte lymphatique, et 19 fois une atteinte vasculaire.

Dans 14 observations, il n'existe pas d'atteinte nerveuse décelable.

AINSI, une atteinte néoplasique indépendante de l'extension tumorale directe est observée :

- 24 fois dans les vaisseaux (soit dans 60 % des cas) ;
- 23 fois dans les lymphatiques (soit dans 57 % des cas) ;
- 26 fois dans les nerfs (soit dans 65 % des cas).

Si l'on tient compte de l'envahissement local, la proportion atteint 80 % des cas.

Cette atteinte vasculo-nerveuse se voit aussi bien au niveau de la tumeur primitive qu'au niveau des métastases; en effet, dans tous les cas d'autopsie, des lésions vasculo-nerveuses identiques à celles de la paroi vésiculaire sont retrouvées dans les zones d'extension des métastases :

- le long des pédicules hépatiques et spléniques ;
- dans les espaces portes du foie ;
- dans les métastases viscérales.



Dans une observation (obs. 38) il a même été trouvé une métastase dans une veine surrenalienne en dehors de toute atteinte métastatique de cet organe.

#### 4°- EXTENSION LE LONG DES VOIES BILIAIRES

Leur étude est d'un intérêt pratique et doctrinal considérable. Elle doit être envisagée sous deux aspects :

- l'aspect chirurgical qui tient compte des modifications du pédicule hépatique constatées au cours de l'intervention ; cette étude sera donc uniquement macroscopique ;

- l'aspect anatomo-pathologique de cette extension : l'étude en sera macroscopique et histologique, à partir des pièces d'autopsie.

##### A- Aspect macroscopique per-opératoire

Chez 42 malades a été pratiquée une intervention chirurgicale. Aucun renseignement concernant l'aspect du pédicule hépatique n'a été consigné sur le compte-rendu opératoire de 8 d'entre elles (obs. 3, 7, 8, 13, 25, 30, 44, 49).

L'étude porte donc sur 34 observations :

- 11 fois le pédicule est signalé comme normal, souple, sans adénopathies palpables (obs. 2, 6, 14, 17, 28, 32, 33, 35, 40, 45, 46). Une fois il est comprimé par la tumeur mais non envahi (obs. 2).

- 23 fois il existe une atteinte macroscopique visible du pédicule hépatique.

Les lésions sont dans l'ensemble de deux ordres :

- atteinte diffuse du pédicule ;
- atteinte segmentaire, limitée en hauteur.



1°- L'atteinte diffuse du pédicule hépatique est la plus communément observée : elle est notée 17 fois (obs. 5, 9, 10, 11, 15, 18, 23, 24, 26, 27, 29, 31, 36, 43, 48, 50, 52).

- Tantôt le pédicule est infiltré sur toute sa longueur épaissi, induré, impossible à disséquer (obs. 5, 10, 11, 36, 48, 50) ; les éléments en sont noyés dans une gangue de "lymphangite cancéreuse" (obs. 24) ou dans une véritable coulée tumorale de consistance pierreuse, englobant veine porte et artère hépatique (obs. 23), parfois jusqu'au tronc caelique (obs. 29).

- Tantôt le pédicule est infiltré seulement sur une partie de son étendue ; au niveau de la région hilare (obs. 9), au niveau du pied du pédicule (obs. 15, 43) ou le long du cystique jusqu'à la région hépatico-cholédocienne (obs. 26).

2°- Une atteinte segmentaire, limitée en hauteur, a été notée chez 6 malades (obs. 16, 34, 37, 38, 39, 47) ; il s'agit de lésions sténosantes, précisées ou découvertes par la cholangiographie per-opératoire :

- une fois elle siège sur le canal hépatique droit (obs. 34)

- deux fois elle siège sur la partie haute du canal hépatique commun, juste au-dessous de la convergence des canaux droit et gauche (obs. 37, 39) : il s'agit d'une sténose très serrée, à peu près totale. Dans un des cas la tumeur vésiculaire adhérerait intimement au pédicule au niveau de la sténose (obs. 39) ;

- trois fois elle siège dans la région hépatico-cystico-cholédocienne : il s'agit d'une tumeur en virole, sténosante (obs. 16) ; d'un véritable étau tumoral enserrant le canal hépatique juste au-dessus de l'abouchement du cystique (obs. 47) Dans cette dernière observation où la lésion majeure était une tumeur apparemment limitée au fond de la vésicule, l'histologie





a confirmé la nature néoplasique de la sténose du canal hépatique et a trouvé une localisation cervico-cystique associée. Enfin, dans la troisième observation (obs. 38), existaient deux zones infiltrées, au niveau du confluent hépatico-cystico-cholédocien et au niveau du hile.

#### B- Aspect anatomo-pathologique

L'étude macroscopique et histologique des 19 autopsies explique les aspects rencontrés au cours des explorations chirurgicales :

- 5 fois le pédicule hépatique est macroscopiquement normal (obs. 4, 19, 35, 41, 51) ;

- dans tous les autres cas, les constatations sont identiques aux constatations opératoires.

1°- Une infiltration diffuse de tout le pédicule hépatique est observée 10 fois ; celui-ci est épaissi (obs. 1, 10, 12, 20, 21, 26, 42, 50, 52) et parfois induré et rétracté (obs. 30, 52).

2°- Une atteinte segmentaire est notée 4 fois :

- une fois sur la partie moyenne du cholédoque et sur le cystique (obs. 22) ;

- une fois sur le canal hépatique gauche sous forme d'un bourgeonnement intra-canaliculaire et sur le cholédoque sous forme d'une tumeur sténosante (obs. 38 et fig. 23) ;

- une fois au niveau du cholédoque (obs. 42) ;

- une fois dans le cystique et le cholédoque (obs. 17).

Nous voyons ainsi que cette atteinte néoplasique extra-vésiculaire peut être uni ou pluri-focale.



## L'ETUDE HISTOLOGIQUE

a confirmé l'atteinte néoplasique des pédicules macroscopiquement envahis. Dans tous les cas existent des éléments néoplasiques, isolés ou par petits groupes dans le tissu celluloadipeux péripédiculaire. Dans certains cas, y est associée une atteinte vasculaire et nerveuse (obs. 21, 22, 38, 50, 52); celle-ci peut prédominer au niveau des nerfs (obs. 10, 30). Les ganglions envahis peuvent être difficilement reconnaissables.

Enfin, on peut également trouver des éléments néoplasiques à l'intérieur de la paroi des canaux biliaires (obs. 12, 17, 38, 50).

Au niveau des sténoses segmentaires, la tumeur se présente sous forme d'un bourgeonnement de la muqueuse (obs. 22) qui comble la lumière biliaire et infiltre la paroi (obs. 38); dans cette dernière observation la tumeur est en continuité avec la muqueuse, au niveau de la localisation sur le canal hépatique gauche (fig. 21) ; au niveau du cholédoque cette continuité n'est pas évidente ; la muqueuse semble soulevée par des amas tumoraux intra-pariétaux.

EN CONCLUSION : l'extension péripédiculaire des cancers vésiculaires est très particulière.

Nous avons constaté, avec une fréquence notable, l'existence de localisations tumorales segmentaires extra-vésiculaires, au cours du cancer de la vésicule biliaire. En effet, elles existent dix fois sur l'ensemble des malades, vérifiée cinq fois par l'histologie. Dans les quatre cas d'autopsie,



l'atteinte canalaire, vue isolément, aurait pu être prise pour une tumeur primitive. Ces faits posent le problème d'une incitation cancéreuse au niveau de l'ensemble du système biliaire et rapprochent certaines observations des "cancers extensifs" des voies biliaires étudiés par L. ORCEL.





## 5°- METASTASES

Les métastases, fréquentes au niveau des viscères voisins sont plus rares mais non exceptionnelles au niveau des organes situés à distance.

Les organes le plus souvent atteints sont :

- le foie ;
- les ganglions.

### A- METASTASES HEPATIQUES

#### 1°- MACROSCOPIE

##### a- Au cours des interventions chirurgicales

- Le diagnostic de métastases hépatiques a été affirmé 10 fois sur l'aspect typique des nodules blanchâtres, ombiliqués, affleurant la surface du foie, tantôt très nombreux (obs. 8, 15, 17, 30, 50), tantôt en nombre réduit (obs. 18, 24, 48), parfois nécrotiques (obs. 25).

- 32 fois il n'a pas été vu de métastases hépatiques. Cette absence de métastases a été vérifiée 4 fois par l'autopsie (obs. 10, 26, 37, 38) ; 5 fois cette absence était probablement réelle puisqu'il s'agissait des malades actuellement apparemment guéris.

Mais l'aspect du foie en cours d'intervention n'est pas suffisant pour affirmer son intégrité : en effet, une fois, l'autopsie, faite quelques jours après l'intervention, a montré que le foie apparemment indemne, était métastatique (obs. 52).



DONC, sur 42 interventions :

- 10 fois les métastases hépatiques étaient évidentes ;
- 9 fois l'absence de métastases a été vérifiée par l'autopsie ou confirmée par la survie des malades ;
- 2 fois des métastases ont été trouvées à l'autopsie faite quelques jours et 3 mois après l'intervention ;
- dans les autres cas il n'y a pas eu de contrôle nécropsique.

Mais 3 fois l'existence d'une masse hépato-vésiculaire (obs. 28, 31, 43) et une fois un aspect cartonné du lit vésiculaire faisaient préjuger d'une atteinte métastatique probable.

#### b- Au cours des autopsies

L'absence de métastases a été constatée 5 fois sur 19 autopsies (obs. 1, 10, 20, 26, 38) malgré la présence, 4 fois d'une infiltration pédiculaire qui ne pénétrait pas dans le foie (obs.1, 10, 20, 38) et 2 fois d'une masse hépato-vésiculaire (obs.1, 20).

Le foie métastatique est d'aspect variable : verdâtre le plus souvent, ou roux ; son poids varie dans nos observations de 2 kg à 4,800 kg. Les métastases se présentent sous forme de nodules disséminés, de taille variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres de diamètre (obs. 4, 17, 19, 21, 22, 30, 35, 42, 52). Parfois les nodules sont moins nombreux (obs. 17) ou cantonnés dans le lobe droit (obs.41) ; parfois une volumineuse masse tumorale est associée à quelques nodules intra-hépatiques (obs. 51).



## 2°- HISTOLOGIE

Les métastases hépatiques ont dans l'ensemble la même structure que la tumeur initiale ; c'est leur topographie qui est assez particulière.

- Certains gros nodules, en plein parenchyme, ont l'aspect histologique typique des métastases, bien limités, refoulant et infiltrant à la fois le parenchyme hépatique. Ils sont remaniés par des phénomènes de nécrose et d'hémorragie, dès qu'ils atteignent un certain volume.

- Les petits nodules métastatiques conservent une topographie portale nette.

- En effet, l'extension tumorale au niveau des espaces portes est très spéciale ; elle semble continuer l'extension péripédiculaire extra-hépatique. Cette extension se fait à la fois dans les espaces portes, au niveau des vaisseaux, des lymphatiques et des canaux biliaires, ainsi que par envahissement direct du tissu conjonctif (obs. 10, 12, 37, 42, 52) ; elle se fait également à la périphérie des espaces portes, au contact du parenchyme hépatique qui est envahi peu à peu (Fig. 24).

Devant certains aspects, il est difficile de savoir s'il s'agit de métastases vraies au niveau des espaces portes, ou bien d'une transformation épithéliomateuse des canaux biliaires intra-hépatiques. En effet, dans certains espaces portes, on ne voit parfois que de rares tubes arrondis, bordés par une seule couche de cellules à gros noyaux irréguliers ; ces tubes sont bien limités, et pourraient aussi bien correspondre à une extension endo-canaliculaire qu'à une cancérisation in situ (obs. 4, 22, 38, 42, et Fig. 25). Dans une observation en particulier (n°4), les canaux biliaires intra-hépatiques ont exactement le même aspect que la muqueuse vésicu-





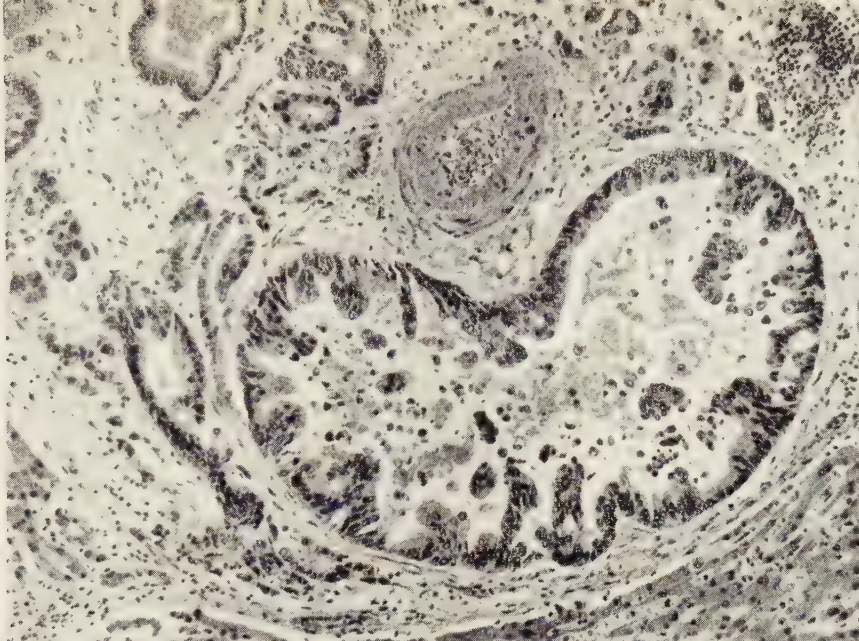


FIG. 24 : Envahissement du tissu conjonctif et des éléments veineux et lymphatiques d'un espace porte par un épithélioma excréto-biliaire différencié. Noter l'intégrité, à ce niveau de l'artère (obs. 42 ;  $G \times 25$ )

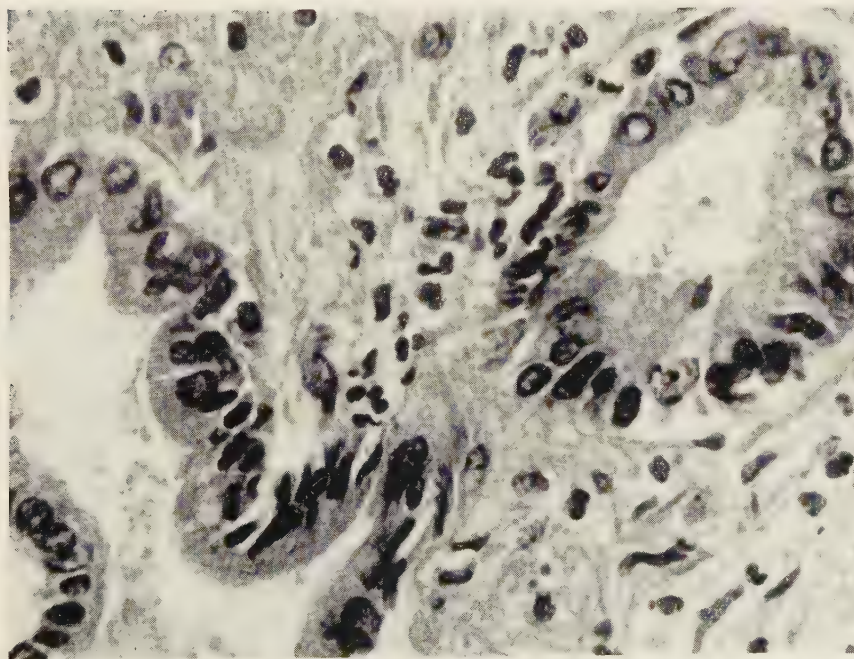


FIG. 25 : Canalicules biliaires néoplasiques dans un espace porte, posant le problème d'une cancérisation des voies biliaires intra-hépatiques associée à un cancer cervico-cystique (obs. 38 ;  $G \times 160$ )



laire et celle de la localisation cystique associée. Dans une autre observation, des images de transition entre les éléments tumoraux et le parenchyme hépatique peuvent poser le problème d'une induction tumorale touchant également le tissu hépatique (obs. 19). Ces aspects sont d'ailleurs rencontrés dans les cancers expérimentaux à l'Aramite.

AINSI des métastases hépatiques existent 14 fois sur 19 autopsies ; parmi les 5 foies non métastatiques, 3 sont envahis directement au niveau du lit vésiculaire. Donc, sur 19 autopsies, le foie est indemne seulement 2 fois. Il existe une atteinte hépatique dans près de 90 % des formes avancées.

#### B- METASTASES GANGLIONNAIRES

##### Sur les 19 autopsies :

- 8 fois il n'existe pas d'adénopathies reconnaissables (obs. 12, 15, 20, 30, 35, 51, 52), bien qu'il s'agisse de formes étendues ;

- 11 fois existent des métastases ganglionnaires.

##### Sur les 42 explorations chirurgicales :

- aucune adénopathie n'a été notée chez 24 malades ;

- 7 fois, des adénopathies ont été mises en évidence :

. 4 fois au cours de l'exploration chirurgicale, sous forme de ganglions volumineux et uniques, de teinte violente, durs, situés derrière le pédicule hépatique ou derrière le bloc duodéno-pancréatique ; parfois plus petits mais nombreux ;

. 3 fois au cours de l'examen histologique de la pièce opératoire (obs. 13, 26, 46).





Dans l'ensemble, 18 fois des métastases ganglionnaires ont été reconnues ; elles sont réparties ainsi :

- 5 fois au niveau du ganglion de MASCAGNI, sur 3 pièces opératoires (obs. 13, 24, 26) et sur 2 autopsies (obs. 4, 17) ;
- 1 fois au niveau d'un petit ganglion juxta-pariétal (obs. 46) ;
- 12 fois au niveau du pédicule hépatique. Parmi celles-ci 5 furent vues en cours d'intervention (obs. 11, 13, 18, 24, 27) 7 furent découvertes à l'autopsie (obs. 1, 4, 17, 19, 21, 22). Elles sont souvent situées au niveau du duodéno-pancréas, soit antérieures (obs. 19), soit postérieures (obs. 4, 13, 27) ;
- 2 fois au niveau de la chaîne splénique (obs. 22, 42) ;
- 3 fois autour des gros vaisseaux abdominaux (obs. 22, 35, 50) ;
- enfin 4 fois à distance :
  - . une fois dans le méso-colon, près de l'angle droit (obs. 19) ;
  - . 3 fois dans le médiastin, au niveau des ganglions inter-trachéo-bronchiques et péribronchiques (obs. 4, 22, 42).

La structure de ces métastases est la même que celle de la tumeur, à deux remarques près :

- lorsqu'il existe seulement une atteinte limitée, elle se fait sous forme d'une injection pure de cellules tumorales, sans aucune structure, dans les sinus lymphatiques ;
- lorsque les métastases sont volumineuses, elles sont souvent nécrotiques et hémorragiques.

EN CONCLUSION : l'atteinte ganglionnaire semble relativement peu importante dans l'extension du cancer de la vésicule biliaire, puisque, au cours de 19 autopsies, elle n'a été rencontrée que 11 fois, soit dans environ 58 % des cas.





### C- METASTASES A DISTANCE

Elles ont été trouvées 11 fois sur 19 autopsies, soit dans environ 58 % des cas.

Ces métastases sont ainsi réparties :

- poumons : 5 fois (obs. 17,21,22,30,51) ;
- péritoine : 3 fois (obs. 12,20,35);
- surrénales : 3 fois (obs. 10, 18, 22) ;
- ganglions médiastinaux : 3 fois (obs. 4, 22, 42) ;
- ovaires : 2 fois (obs. 22, 35) ;
- plèvre : 1 fois (obs. 22) ;
- diaphragme : 1 fois (obs. 20) ;
- rein : 1 fois (obs. 30) ;
- myocarde : 1 fois (obs. 30) ;
- rate : 1 fois (obs. 35).

Cette répartition montre qu'il existe quelques formes particulièrement métastatiques (obs. 22, 30, 35).

#### 1°- Métastases pulmonaires et pleurales

- Macroscopiquement : elles se présentent :

. Sous l'aspect de nodules disséminés dans les deux champs pulmonaires, peu nombreux (obs. 30) ou très nombreux avec une prédominance dans le parenchyme périphérique (obs.17).

. Sous l'aspect de nodules groupés situés dans le sommet et associés à des granulations pleurales et à un aspect lymphangitique du lobe inférieur gauche (obs.22).

. Traduites essentiellement par l'existence d'une pleurésie, sans anomalie macroscopique des plèvres ou des poumons (obs. 21).

- Histologiquement : tous les aspects habituels des cancers pulmonaires secondaires peuvent être rencontrés :



. Aspect de lymphangite cancéreuse presque pure, sans atteinte vasculaire (obs. 21).

. Envahissement néoplasique systématisé le long des axes broncho-vasculaires, avec des embolies artérielles et présence de petits amas néoplasiques dans la paroi des vaisseaux et dans le tissu conjonctif péri-bronchique (obs.22)..

. Revêtement des alvéoles par une muqueuse glandulaire néoplasique (obs.22).

. Métastases nodulaires en plein parenchyme et sans relation apparente avec les axes broncho-vasculaires (obs.30).

Ces métastases ont le même type histologique que la tumeur primitive. Dans une observation (obs. 30), la tumeur qui présentait des plages différenciées mucipares était accompagnée de métastases pulmonaires presque uniquement colloïdes.

## 2°- Métastases péritonéales

Elles ont été rencontrées 3 fois de façon diffuse.:  
Il s'agissait :

- 2 fois de cancers à type de grosses masses hépato-vésiculaires (obs. 12, 20) ;
- 1 fois d'un cancer cervico-cystique opéré 3 mois auparavant (obs. 35).

- Macroscopiquement : elles peuvent donner lieu à une ascite séro-fibrineuse et libre dans la grande cavité abdominale (obs. 12) ou cloisonnée et purulente. La surface du péritoine peut être recouverte de granulations blanchâtres, fines ou simplement dépolie.

Les mésos peuvent être rétractés, épaissis et agglutiner les anses grêles et le colon.

- Histologiquement : les éléments néoplasiques sont situés :



- . au niveau de la séreuse ;
- . dans le tissu cellulo-adipeux des mésos et dans les éléments qu'ils contiennent.

1°- Sur de très larges zones, la surface péritonéale est recouverte par une nappe de cellules différenciées, cylindriques ou cubiques, à noyaux monstrueux ; elles sont disposées soit en revêtement unistratifié, soit le long de petits axes conjonctifs, dessinant de courtes villosités ; ainsi est reproduit, au niveau du péritoine, un véritable épithélium vésiculaire, alternant avec des zones recouvertes par un mésothélium normal (obs. 12).

2°- Les éléments néoplasiques peuvent également injecter les lymphatiques sous-péritonéaux.

3°- Cette carcinose péritonéale est parfois tellement envahissante qu'elle atteint la paroi du tube digestif. Dans une observation (n°20), le tissu tumoral atteint la muqueuse du grêle et du colon provoquant de multiples ulcérations nécrotiques et hémorragiques. Ces ulcérations peuvent être à l'origine d'hémorragies importantes.

Le type histologique est, dans nos observations, excréto-biliaire comme la tumeur primitive.

### 3°- Métastases surrénaliennes

Elles ont été constatées dans 3 observations.

#### - Macroscopiquement :

- . une fois, les surrénales étaient apparemment normales (obs. 10) ;
- . une fois il existait, dans la surrénale droite, un petit nodule blanchâtre de 5 millimètres de diamètre (obs.22)
- . une fois enfin, il existait une tumeur rétro-péritonéale bilatérale, molle, hémorragique, adhérent à la veine





cave inférieure, faisant corps avec le pôle supérieur du rein. Cette tumeur, vue au cours de l'intervention, a été retrouvée à l'autopsie : la tumeur droite pesait 350 g, la gauche 150 g ; toutes deux étaient nécrosées et hémorragiques.

- Histologiquement : Il s'agit de métastases très différenciées dans le sens excréto-biliaire, reproduisant exactement la tumeur primitive. Les îlots métastatiques se trouvent indifféremment dans la corticale ou la médullaire, et également dans la paroi des artérioles surrénaliennes (obs. 10, 22). La graisse péri-surrénalienne comporte aussi des éléments néoplasiques.

#### 4°- Métastases ganglionnaires médiastinales

- Macroscopiquement : elles ont toutes le même aspect : volumineuses, succulentes à la palpation, grisâtres et hémorragiques. Elles sont situées dans la bifurcation trachéale et autour des bronches souches.

- Histologiquement : comme nous l'avons déjà vu pour les métastases ganglionnaires en général, l'envahissement néoplasique peut revêtir différents types. Leur structure est celle de la tumeur primitive, mais les remaniements nécrotiques et hémorragiques sont plus nombreux.

Deux fois elles sont isolées, sans atteinte pulmonaire ni pleurale (obs. 4, 42) ; une fois il existe en même temps une atteinte pulmonaire avec une lymphangite sous-pleurale (obs. 22).

#### 5°- Métastases ovariennes

Elles ont été constatées deux fois (obs. 22, 35) chez des femmes de 62 et 78 ans. Chaque fois, les ovaires étaient macroscopiquement normaux ; les métastases ont été une découverte d'examen histologique systématique.



#### 6°- Métastase Rénale

Une seule observation comporte une atteinte rénale (obs.30)

- Macroscopiquement, les reins pesaient chacun 150 g; le rein droit était modifié par une hydronéphrose sur lithiase urétérale.

- Histologiquement, il s'agit d'une métastase de 15mm de diamètre, située dans la corticale du rein et parfaitement différenciée ; elle est de type papillaire, faite de cellules allongées très chromophiles ; la tumeur primitive est polymorphe, atypique, papillaire et colloïde.

#### 7°- Métastase myocardique

Non décelée macroscopiquement, la seule métastase myocardique observée se présente sous forme d'un nodule de 5 sur 2mm ; situé au milieu des fibres musculaires. Elle est de structure papillaire, faite de petites cellules chromophiles comparable à la métastase rénale, et trouvée d'ailleurs chez la même malade (obs. 30).

8°- La métastase diaphragmatique et la métastase splénique (obs. 30 et obs. 35) ne présentent aucun caractère particulier macroscopique ni histologique.



#### IV- LESIONS ASSOCIEES

Les plus importantes concernent la paroi vésiculaire en dehors de la tumeur et le foie.

##### 1°- Lésions vésiculaires extra-tumorales

Elles peuvent être étudiées de façon valable dans les formes limitées de cancer vésiculaire, mais leur interprétation est difficile :

- tantôt la paroi vésiculaire est normale (obs. 14, 19, 24, 45) ;

- tantôt elle est le siège de lésions chroniques, scléreuses : la paroi est constituée par des lamelles scléreuses recouvertes d'un épithélium atrophique (obs. 22, 26, 35, 38, 39, 47, 49) ;

- tantôt existent des érosions muqueuses reposant sur un tissu granulomateux (obs. 33, 39) ;

- tantôt la paroi est très épaissie, fibreuse, et comporte de nombreux micro-abcès et des amas de lipophages (obs. 32, 44).

Il est difficile de savoir si ces lésions préexistaient au cancer ou si celui-ci en est responsable. Il n'a jamais été observé de lésions épithéliales hypertrophiques bénignes associées au cancer.

##### 2°- Lésions hépatiques non néoplasiques

Elles sont de trois ordres :

- lésions inflammatoires ;
- lésions dues à la stase biliaire ;
- lésions cellulaires : stéatose et nécrose.





a- Les lésions inflammatoires sont d'intensité variable :

- infiltrats inflammatoires des espaces portes, lymphoplasmocytaires (obs. 24, 29, 30, 38, 52) ou polynucléaires (1, 31, 51) ;
- aspect d'angiocholite suppurée (obs. 10, 44) ;
- au maximum sont réalisés de véritables abcès : soit gros et uniques (obs. 51), soit multiples et disséminés (obs. 1, 10)..

Des lésions inflammatoires sont notées dans 10 observations ; sur les 19 autopsies elles existent 6 fois.

b- Les lésions dues à la stase biliaire consistent en l'existence de thrombi biliaires et même d'apoplexies biliaires étendues (obs. 17, 22, 31, 36, 37, 38, 42, 52).

Des aspects de cirrhose cholestatique peuvent se constituer (obs. 35, 37, 44).

De telles lésions sont notées 10 fois, dont 5 fois au cours d'autopsies. La stase intervient également pour favoriser le développement de lésions inflammatoires.

c- Les lésions cellulaires

- Une stéatose hépatique est notée 5 fois, une fois modérée (obs. 20), 4 fois importante (obs. 22, 36, 37, 44). Sa signification est discutable car il s'agit de malades présentant d'importants troubles nutritionnels.

- Une nécrose cellulaire systématisée, centro et médio-lobulaire développée indépendamment des métastases est observée 5 fois (obs. 10, 22, 30, 36, 42). Elle n'est pas accompagnée de troubles vasculaires, mais 3 fois existent une atteinte néoplasique très importante des nerfs du pédicule hépatique ; peut être cette atteinte nerveuse intervient-elle dans le déterminisme de la nécrose hépatique systématisée (Fig. 27).



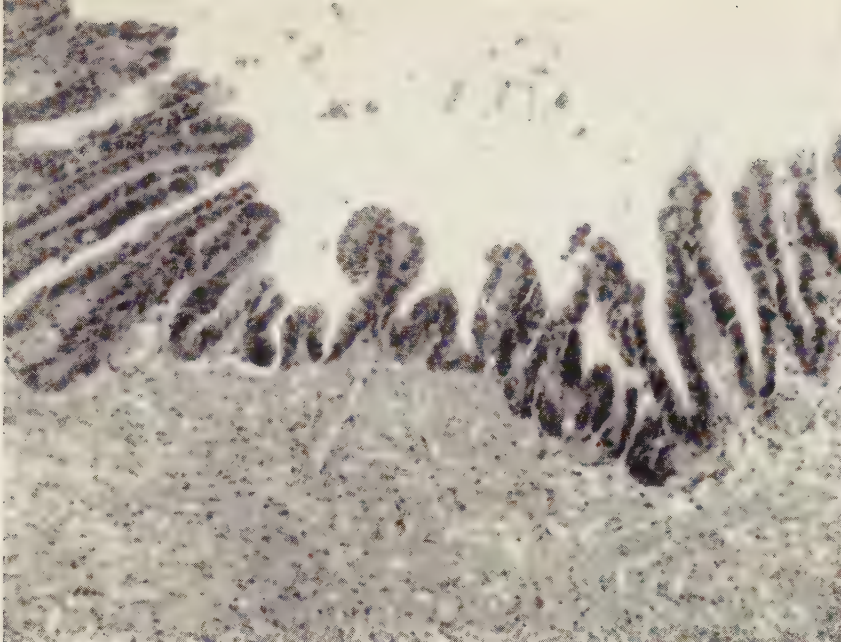


FIG. 26 : Aspect d'épithélioma "in situ" associé à un cancer du corps vésiculaire (obs. 23 ; G  $\times$  40)

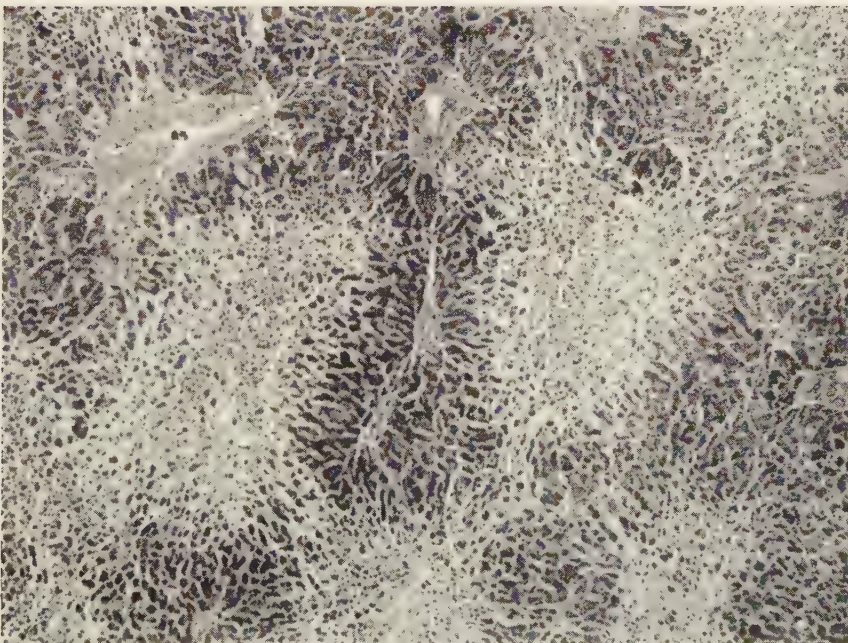


FIG. 27 : Nécrose hépatique centro-lobulaire systématisée au cours d'un cancer vésiculaire particulier par l'intensité de l'atteinte néoplasique des nerfs (obs. 10 ; G  $\times$  10)



d- D'autres lésions peuvent être associées :

- lithiase de tout l'arbre biliaire extra et intra-hépatique (obs. 30) ;
- thrombose des branches terminales de la veine porte (obs. 21) ;
- cirrhose éthylique associée.

Ainsi des lésions hépatiques non métastatiques sont observées 20 fois ; elles existent 14 fois sur 19 autopsies.

### 3°- Lésions pancréatiques

Parmi les 19 autopsies ont été notées :

- 2 fois une sclérose interstitielle, sans modification du tissu exocrine, ni endocrine (obs. 10, 30) ;
- 1 fois une lipomatose (obs. 38) ;
- 2 fois des lésions de cyto-stéato-nécrose (obs. 38, 52) dont une fois en voie de suppuration (obs. 52). Il s'agit de malades décédés aussitôt après l'intervention chirurgicale.

### 4°- D'autres lésions ont été observées :

- alvéolite suppurée ;
- infarctus splénique ancien pris à l'examen macroscopique pour une métastase (obs. 42) ;
- thrombose de l'artère pulmonaire (obs. 4, 18) dont une fois au contact d'adénopathies hilaires tumorales (obs. 4) ;
- lipomatose épiploïque prise à l'examen clinique pour une tumeur pancréatique (obs. 18) ;
- lithiase urétérale avec hydronéphrose (obs. 30) ;
- anévrysme thrombosé et fissuré de l'aorte abdominale (obs. 51) ;
- hernie hiatale, associée à une diverticulose sigmoïdienne (obs. 41).







### CONCLUSIONS

- L'extension en profondeur et en surface de la tumeur vésiculaire est souvent plus importante que ne le laissait prévoir l'examen macroscopique.

- L'extension vasculaire et nerveuse est présente dans environ 65 % des cas.

- L'extension tumorale le long des voies biliaires extra-hépatiques appréciée en cours d'intervention ou constatée à l'autopsie, revêt tantôt l'aspect d'une infiltration diffuse du pédicule (23 fois), tantôt d'une atteinte segmentaire (10 fois) au cours de 44 observations étudiées à ce point de vue.

- Les métastases surviennent par ordre de fréquence dans le foie, avec une systématisation portale et périportale fréquente ; dans les ganglions loco-régionaux ; dans les poumons, le péritoine, les surrénales, puis la plèvre, le rein, le myocarde, la rate.

- Parmi les lésions associées, les plus intéressantes sont hépatiques.



## CHAPITRE IX

### BILAN DES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES ET CONFRONTATION AVEC

#### LES DONNEES CLINIQUES

Par la confrontation des données macroscopiques, histologiques et cliniques, nous avons essayé de déterminer si certaines corrélations pouvaient être mises en évidence.

#### I- REPARTITION DES DIFFERENTES FORMES MACROSCOPIQUES

##### a- Suivant le sexe

- La proportion d'ensemble est de 78,8 % de femmes, 21,2 % d'hommes.

- Dans les formes localisées, elle est de 61,9 % de femmes, 38,1 % d'hommes.

- Dans les formes diffuses, elle est de 90,3 % de femmes, 9,7 % d'hommes.

##### b- Suivant l'âge

- L'âge moyen est le même parmi les malades porteurs d'un cancer localisé et les malades porteurs d'un cancer diffus ; il correspond à l'âge moyen global.

##### c- Suivant l'existence d'une lithiase

- La proportion globale de lithiasiques est de 65,3 %.

- Parmi les formes localisées, elle est de 61,9 %.

- Parmi les formes diffuses, elle est de 67,7 %.



d- Suivant la localisation

- Au niveau du fond et du corps, le cancer est aussi souvent exophytique (5 fois) qu'infiltrant (4 fois).
- Au niveau du col, la tumeur est toujours à la fois végétante et infiltrante.
- Dans les formes diffuses, la tumeur est essentiellement infiltrante ; des végétations superficielles s'y associent 5 fois, et prédominent 1 fois.

e- En conclusion :

- La moyenne d'âge des malades est identique, quelle que soit la forme du cancer.
- Il n'y a pas de localisation tumorale élective chez les lithiasiques.
- La proportion des hommes est nettement plus élevée parmi les malades porteurs de cancers localisés (38,8 %) que parmi les malades porteurs d'un cancer diffus (9,7 %).

II- REPARTITION DES DIFFERENTES VARIETES HISTOLOGIQUES DE CANCERS VESICULAIRES.

a- Suivant le caractère végétant ou infiltrant de la tumeur :

- dans une prolifération exophytique, la tumeur est presque toujours bien différenciée, de structure tubulaire et surtout papillaire ;
- une tumeur peut cependant se développer en surface et rester atypique.

b- Suivant la localisation :

- La répartition d'ensemble des différents types histologiques :





- . épithéliomas typiques : 59,6 % ;
- . épithéliomas atypiques : 15,3 % ;
- . épithéliomas mixtes typiques et atypiques : 9,6 % ;
- . épithéliomas métaplasiques : 15,3 %.

- Répartition d'ensemble dans les formes localisées :

- . épithéliomas typiques : 76,2 % ;
- . épithéliomas atypiques : 4,7 % ;
- . épithéliomas mixtes typiques et atypiques : 4,7 % ;
- . épithéliomas métaplasiques : 14,2 %.

- Répartition dans les formes diffuses :

- . épithéliomas typiques : 48,3 % ;
- . épithéliomas atypiques : 19,3 % ;
- . épithéliomas mixtes typiques et atypiques : 12,9 % ;
- . épithéliomas métaplasiques : 19,3 %.

c- En conclusion

Les formes localisées comportent une proportion d'épithéliomas typiques nettement plus élevée que les formes diffuses et identique dans chaque localisation au fond, au corps ou au col.

Deux hypothèses opposées peuvent être soulevées :

- chaque variété histologique de cancer évolue suivant un mode préférentiel, cancer localisé et cancer diffus seraient donc deux formes cliniques du cancer vésiculaire ;

- en progressant, la tumeur se modifie dans le sens d'une différenciation ; les formes diffuses pourraient alors représenter le stade évolué des cancers primitivement localisés.



### III- RELATIONS ENTRE L'EXTENSION ET LE TYPE DE LA TUMEUR

#### a- Dans les formes localisées :

L'atteinte vasculo-nerveuse est proportionnellement plus importante dans les cancers cervico-cystiques, mais le nombre de cancers localisés au fond et au corps n'est pas suffisant pour que cette différence soit significative.

#### b- Dans les formes diffuses :

- L'atteinte massive du parenchyme hépatique voisin du lit vésiculaire a permis d'isoler 11 formes à type de grosses masses hépato-vésiculaires.

- Les métastases à distance se voient avec la même fréquence dans les différentes formes diffuses que dans les cancers cervico-cystiques.

#### c- Dans l'ensemble :

L'importance des métastases est indépendante du type histologique de la tumeur. En effet, sur les 18 formes métastatiques trouvées au cours de 19 autopsies, existent :

- 10 cancers typiques ;
- 2 cancers atypiques ;
- 5 cancers mixtes typiques et atypiques ;
- 1 cancer métaplasique.

#### d- Cancer in situ

Les 2 aspects de cancer in situ rencontrés sont associés à une tumeur évidente vésiculaire, située à distance : ils sont ainsi comparables à ce que l'on voit au niveau de l'appareil génital et du tube digestif, en particulier du rectum.



#### e- Cancer multifocal

Parmi les 52 cancers primitifs de la vésicule biliaire, 10 fois existe une atteinte segmentaire unique ou multiple de l'arbre biliaire. Il semble que ces formes extensives soient plus fréquemment associées à un cancer vésiculaire localisé ou diffus simple, et exceptionnelles dans les cancers à type de grosses masses hépato-vésiculaires. La lithiase y est moins fréquente ; par contre l'atteinte vasculaire et surtout nerveuse est importante.

Ces cancers rappellent les tumeurs expérimentales par l'Aramite. Ils posent le problème d'une incitation cancéreuse au niveau de l'ensemble de l'arbre biliaire. La fréquence de cette atteinte segmentaire extra-vésiculaire met en valeur l'importance de la cholangiographie per-opératoire.

#### IV- RELATIONS ENTRE LES SYMPTOMES CLINIQUES ET LES CONSTATATIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES.

##### A- L'ictère

La présence d'un ictère est expliquée presque toujours par un obstacle mécanique, infiltration néoplasique du pédicule diffuse ou segmentaire. Cependant, 2 fois la cause n'en était pas directement tumorale : il s'agissait une fois d'une angiocholite suppurée, une fois d'une lithiase cholédocienne.

Enfin, l'absence d'ictère ne signifie pas intégrité du pédicule hépatique : en effet, 2 fois fut trouvée une infiltration pédiculaire chez des sujets anictériques ; deux fois également l'ictère avait été régressif, malgré une atteinte diffuse du pédicule ; on est forcé de faire intervenir des phénomènes inflammatoires surajoutés et régressifs.





dans un cas où il s'agissait d'une forme diffuse végétante, la migration de bourgeons néoplasiques pourrait être incriminée.

B- La tumeur

Elle s'explique toujours soit par une grosse vésicule avec obstruction cervico-cystique, soit par une masse hépato-vésiculaire.

C- Le syndrome infectieux. Il correspond toujours :

- soit à l'existence d'un pyocholécyste, avec parfois abcès du foie ;
- soit à une cholécystite aiguë parfois suppurée ou à une angiocholite associées.

D- Les hémorragies digestives. Deux fois sur quatre, elles sont dues à une extension tumorale de la tumeur à travers la paroi pylorique, ou de la carcinose péritonéale à travers la paroi intestinale.

E- L'ascite : 2 fois seulement sur 6 l'ascite est due à une péritonite cancéreuse.

F- Les données radiologiques et les données de laboratoire n'offrent aucun parallélisme avec les données anatomiques. Une seule fois une tumeur a été vue radiologiquement. D'autre part, à un parenchyme hépatique histologiquement très modifié peut correspondre un bilan hépatique normal.

V- RELATION ENTRE LA DUREE D'EVOLUTION ET LE TYPE DE LA TUMEUR :

- dans les formes localisées, la survie moyenne est de 6 mois ;
- dans les formes diffuses vésiculaires simples, elle est de 5 mois ;
- dans les formes à type de grosse masse hépato-vésiculaire, elle est de 9 mois.

Il n'y a donc pas de différence significative.



- Les survivants présentaient tous des cancers localisés, exophytiques, peu infiltrants, histologiquement très différenciés, sans atteinte vasculo-nerveuse, mais de localisation variée (une fois libre, une fois au niveau du fond, une fois au niveau du corps et une fois au niveau du col).

- Mais les formes extensives sont également très différenciées.

Il n'y a donc pas de différence pronostique valable suivant les types histologiques du cancer vésiculaire.



## CHAPITRE X

-----

### DONNEES ETIO-PATHOGENIQUES ET EXPERIMENTALES

1- Le PROBLEME ETIO-PATHOGENIQUE du cancer de la vésicule biliaire a longtemps été dominé par les relations lithiase-cancer.

S'opposant à la théorie du cancer lithogène, la théorie de la lithiase cancérigène soutenue par RENDU et CHAUFFARD, est admise par CARNOT et SALMON et par FIESSINGER qui, à propos de l'hyperplasie muqueuse voisine des calculs, parle d'une "véritable graine de cancer".

En effet, cette théorie pouvait sembler être justifiée :

- par le pourcentage effectivement élevé de lithiasiques parmi les malades porteurs d'un cancer vésiculaire primitif, alors qu'au cours des cancers vésiculaires secondaires, la lithiase n'est pas plus fréquente que dans l'ensemble de la population ;

- par le parallélisme entre la fréquence de la lithiase et du cancer dans les deux sexes et dans certains groupements de population ;

- par le plus grand risque de cancérisation des vésicules lithiasiques, qui ressort de certaines statistiques.

Cependant :

- s'il y avait vraiment une relation de cause à effet entre la lithiase et le cancer, les cancers vésiculaires devraient être beaucoup plus fréquents, étant donné le grand nombre de lithiasiques ;





- le parallélisme entre la fréquence de la lithiase et celle du cancer n'est pas aussi rigoureux qu'on a pu le dire: ainsi, dans les Pays Nordiques où la proportion de lithiasiques atteint 25 % de la population (plus du double des autres pays) le cancer n'est pas plus fréquent. Au contraire, les Japonais, peu aptes à développer une lithiase, présentent des cancers vésiculaires dans la même proportion que les Blancs.

- Enfin, certains travaux tendent à montrer que le risque cancérigène des vésicules lithiasiques n'est pas supérieur à celui des vésicules saines. COMFORT, GRAY et WILSON ont suivi 112 lithiasiques pendant 25 ans et n'ont observé qu'un seul cancer. DERMAN, sur 1396 cholécystectomies, trouve des cancers vésiculaires dans la proportion de 1,4 % et toujours chez des sujets de plus de 50 ans. Or, dans cette catégorie de malades, 86,5 % sont porteurs de lithiase ; l'auteur n'a pas trouvé de cancers chez les lithiasiques ; les chiffres tendraient même à prouver le contraire, puisque seulement 2,2 % des lithiasiques de plus de 50 ans ont un cancer, contre 4,2 % des non-lithiasiques du même âge.

Ainsi, on tend à penser de plus en plus que la lithiase n'est pas un facteur indispensable au développement du cancer.

On ne revient pas pour autant à la théorie du cancer lithogène. Cependant, il n'est pas illogique de penser qu'un cancer vésiculaire à développement lent puisse par sa présence entraîner des modifications de la sécrétion, de la résorption et de la motilité susceptibles d'induire la formation de calculs ; les bourgeons néoplasiques eux-mêmes pourraient constituer la matrice protéique de calculs ultérieurs. On peut considérer que, dans bien des cas, la lithiase est une entité autonome, évoluant indépendamment du cancer et sans relation avec lui.



Le problème de la dégénérescence des tumeurs bénignes est également difficile à résoudre, comme nous l'avons vu, de même qu'il est difficile d'apprécier le rôle d'une cholécystite antérieure au cancer.

Les différents travaux expérimentaux ont essayé de mettre en évidence le rôle de ces différents facteurs.

## 2- DONNEES EXPERIMENTALES

Les recherches expérimentales ont été orientées dans quatre directions essentielles.

Les expérimentateurs ont cherché à reproduire le cancer de la vésicule ;

1- En créant un état inflammatoire chronique.

2- En utilisant des produits dérivés des constituants biliaires.

3°- En modifiant le terrain hormonal.

4°- En intégrant dans l'alimentation des substances variées éliminées par la bile et susceptibles d'être cancérogènes.

1- Les premiers travaux ont cherché à démontrer les relations de cause à effet entre la lithiase et le cancer. Ils consistaient à créer, par une irritation locale, un état inflammatoire chronique susceptible d'être à l'origine d'une prolifération maligne.

Les techniques utilisées sont toujours à peu près les mêmes, elles consistent à implanter dans des vésicules de cobayes, de chiens ou de lapins, des corps variés : calculs humains, fils de suture, fragments tissulaires, boules de verre, pierres ou pilules de goudron.



KAZAMA en 1922, sur 72 cobayes aurait obtenu 26 cancers dans un délai de 42 jours à 4 mois.

LEITCH en 1924, sur 35 cobayes aurait obtenu 8 cancers à l'autopsie des animaux au bout d'un an.

PETROV et KROTKINA en 1947 auraient obtenu 5 cancers vésiculaires.

Par contre, DELBET et GODART en 1928, BURROW en 1939, n'ont pu réaliser que des hyperplasies muqueuses mais jamais d'adénocarcinomes vrais.

L'interprétation des lésions expérimentales doit être prudente :

- il est difficile de distinguer une cholécystite proliférative simple d'un adéno-cancer très différencié localisé ;

- il faut exiger que la tumeur soit métastasiente, et puisse être greffée, critères qui ne sont pas évidents dans les expérimentations de KAZAMA, LEITCH, PETROV et KROTKINA.

En définitive le rôle de la lithiase n'est pas expérimentalement démontré. De même, la radio-activité des calculs invoquée par BARLOW n'a pas été retrouvée par DELBET (ni par nous-même sur les calculs examinés à Saclay).

2- Une deuxième série de recherches a été centrée sur les parentés chimiques entre les constituants de la bile (cholestérol et acides biliaires) et les substances cancérigènes.

En effet :

- on obtient facilement in vitro, à partir de l'acide désoxycholique et cholique du méthyl-cholanthrène, hautement cancérigène comme l'a démontré FORTNER en implantant des pellets de cette substance dans des vésicules de chats ;





- l'injection sous-cutanée d'acides biliaires aurait permis d'obtenir des épithéliomas et des sarcomes sous-cutanés.

Mais, il n'est pas prouvé que cette cyclisation possible in vitro, se fasse spontanément, in vivo, même si l'on invoque une hyperconcentration de ces substances dans la vésicule, par suite des troubles de la résorption et de la motilité vésiculaires.

3- La plus grande fréquence du cancer chez la femme fut à l'origine d'une 3ème orientation de recherches : étude de l'action des oestrogènes sur la vésicule.

GARTNER obtient une dilatation des voies biliaires et une hyperplasie muqueuse chez la souris traitée par les oestrogènes.

PEZZUOLI obtient chez le chien et les oiseaux une hyperplasie adénomateuse par castration + administration d'oestrogènes, mais pas de tumeurs malignes.

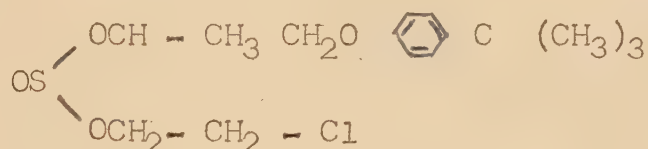
GUY ALBOT et BONNET ont obtenu une hyperplasie muqueuse et une adénofibromatose comparables aux dysplasies biliaires humaines, en plaçant des pellets d'oestradiol, de testostérone et de désoxycorticostérone dans la vésicule de cobayes femelles.

4- Actuellement, les voies de recherche sont orientées différemment et on insiste de plus en plus sur le rôle possible de facteurs cancérogènes exogènes apportés par l'alimentation.

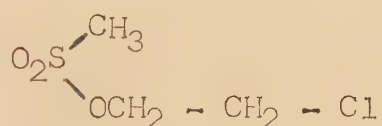
En 1953, FORTNER et WOODARD mêlent à la nourriture de 5 chiens de l'O-amino-azo-toluène et obtiennent 2 fois, en 2 et 5 ans des tumeurs du foie et de la vésicule biliaire.



Mais surtout, en 1960, STERNBERG, POPPER et OSER ont réalisé avec une très grande fréquence, chez le chien, un cancer de la vésicule et des voies biliaires. Ils ont utilisé l'aramite ou élémite, qui est un insecticide de contact (miticide) largement utilisé en agriculture aux USA et en Europe (sauf en Belgique). Son principal composant est le 2-(p-tert-butylphenoxy)-isopropyl-2-chloroethyl sulfite



Ce composant peut être comparé au 2-chloroethylméthane sulfonate (CB 1506) possédant une activité antitumorale;



Le reste du produit (5 à 10 %) est un autre sulfite organique le bis-2-(p-tert-butylphenoxy) isopropyl-sulfite.

Le DL50 est de 3,9 g/kg chez le rat et le cobaye, de 2 g/kg chez la souris.

Chez l'homme, des doses de 5-10 g/kg provoquent une dépression durable du S.N.C.

Pour étudier la toxicité chronique de cet insecticide, les auteurs ont intégré le produit à l'alimentation de 28 chiens, à des doses de 500 mg à 1500 mg par kilogramme d'aliment. Sur 19 chiens qui ont été sacrifiés entre le 15ème et le 40ème mois de traitement, 14 avaient un cancer des voies biliaires.

- 9 fois un cancer de la vésicule biliaire prédominait, associé à des foyers cancéreux des voies biliaires extra et intra-hépatiques ;



- 5 fois une hyperplasie vésiculaire était associée à ces mêmes foyers tumoraux des voies biliaires.

Cette expérimentation a été reprise chez le rat : chez cet animal qui n'a pas de vésicule biliaire, on a obtenu de façon constante un cancer des voies biliaires extra et intra-hépatiques. Il s'agit toujours :

- d'adéno-carcinomes différenciés : infiltrants et métastatiques ;
- développés sans lithiase.

Ces cancers se rapprochent d'un grand nombre d'épithéliomas observés chez l'homme, en particulier :

- les cancers sans lithiase, et sans infections de la vésicule ;
- les cancers multicentriques des voies biliaires.

Il est certain que les doses employées sont relativement élevées, mais en ce qui concerne les produits cancérigènes, pour lesquels il y a souvent une accumulation dans l'organisme, il n'est pas impossible que l'absorption pendant des dizaines d'années d'un produit cancérigène, puisse finalement aboutir aux mêmes résultats que ceux qui sont obtenus en expérimentations en quelques mois avec des doses plus élevées.

L'action de ces produits ne peut être négligée si l'on songe au rôle de concentration et d'émonctoire du système biliaire et de la bile.

EN CONCLUSION : on peut se demander si, à côté de l'allongement de la durée de vie, l'ingestion de substances incorporées à l'alimentation n'est pas responsable de l'augmentation de fréquence du cancer, le métabolisme particulier de chaque substance intervenant dans la localisation de la maladie.





TROISIEME PARTIE

DIAGNOSTIC

EVOLUTION ET TRAITEMENT



## CHAPITRE XI

### D I A G N O S T I C

#### 1°- DIAGNOSTIC CLINIQUE

Certaines manifestations cliniques douloureuses, l'association de ces douleurs avec une altération de l'état général et une tumeur de l'hypochondre droit, en particulier si elles surviennent chez un lithiasique dont la lithiase était bien supportée jusque là, doivent évoquer le diagnostic de cancer de la vésicule biliaire. Mais nous avons vu que l'apport des examens complémentaires est réduit et que, s'ils peuvent conduire au diagnostic de cancer, ils n'en confirment que rarement l'origine vésiculaire primitive.

Parmi les 52 malades de ce travail (Fig. 28) :

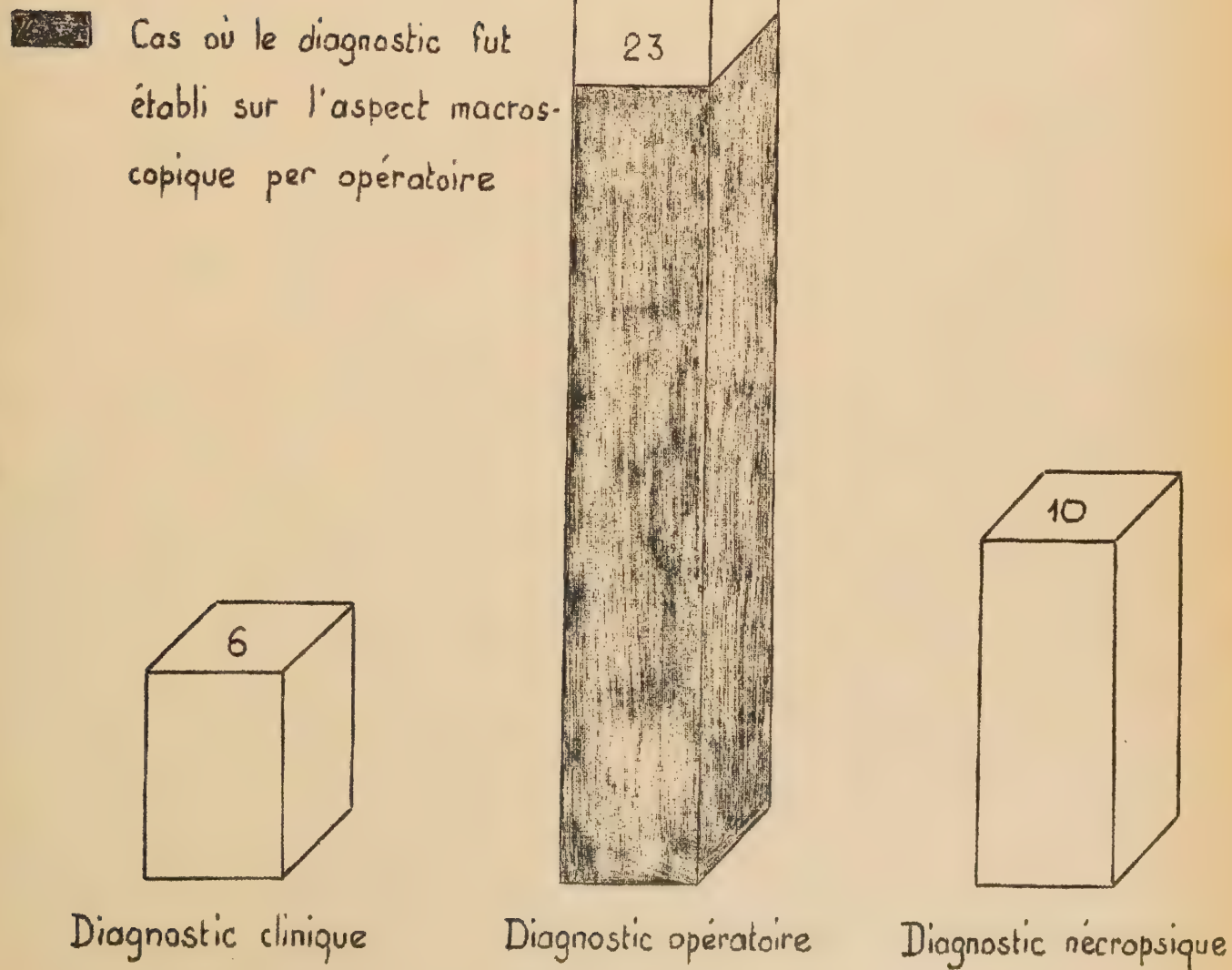
- le diagnostic fut porté cliniquement 6 fois, soit dans 11,5 % des cas ;
- le diagnostic fut porté par le chirurgien, en cours d'intervention, 23 fois sur 42 interventions, soit dans 54,7 % des cas ; donc, dans près de 45 % des cas, l'exploration chirurgicale n'a pas permis le diagnostic, et c'est
- l'examen histologique systématique des vésiculaires biliaires qui a permis l'identification du cancer ;
- 10 fois, enfin, le diagnostic ne fut porté qu'à l'autopsie.

Parmi les 58 malades de BOSSART, PATTERSON et ZINTEL, le diagnostic avait été porté 6 fois cliniquement, 16 fois par le chirurgien, 12 fois par le pathologiste.



MODALITES DU DIAGNOSTIC DANS 52 OBSERVATIONS  
DE CANCER DE LA VESICULE BILIAIRE

Figure 28







La symptomatologie du cancer de la vésicule biliaire est souvent trompeuse ; de plus, même si, a posteriori, on la considère comme typique, elle n'est pas univoque.

Ainsi le diagnostic a souvent été porté à tort, alors qu'il s'agit de cancers pancréatiques, pyloriques ou biliaires extra-hépatiques.

Il est vrai que les affections sont multiples qui peuvent cliniquement évoquer un cancer vésiculaire. C'est toute la pathologie inflammatoire et tumorale de l'étage sus-mésocolique de l'abdomen qu'il faudrait envisager à propos du diagnostic différentiel.

L'énumération des hypothèses diagnostiques émises lors de l'examen de nos 52 malades illustre bien les difficultés rencontrées :

- Tantôt le diagnostic porté fut celui de lésions inflammatoires bénignes, biliaires ou hépatiques :

- . cholécystite lithiasique ou non ;
- . angiocholite ;
- . lithiase enclavée du col ;
- . cysticite fibreuse (obs. 30) ;
- . cirrhose hypertrophique (obs. 4) ;
- . abcès du foie ou amibiase hépatique (obs. 51) ;

Souvent d'ailleurs la lésion inflammatoire est réelle (cholécystite, angiocholite, abcès du foie) associée au cancer.

- Tantôt le diagnostic posé est celui de cancer d'origine indéterminée, ou d'origine variée :

- . gastrique (obs. 41) ;
- . pancréatique (obs. 12, 29, 30, 47) ;
- . caecale ou appendiculaire (obs. 4).

Nous avons vu également :



- qu'en laparoscopie, une cholécystite chronique peut réaliser l'aspect d'une vésicule néoplasique ;
- que toutes les grosses vésicules peuvent donner les mêmes images radiologiques de compression que la vésicule néoplasique ;
- que les images tumorales directes intra-vésiculaires peuvent être dues également à une tumeur bénigne, et qu'il est difficile de les différencier ;
- que les examens biopsiques et cytologiques, s'ils faisaient la preuve d'une affection maligne, ne pouvaient en affirmer l'origine.

Tous ces faits expliquent les erreurs de diagnostic aussi bien par défaut que par excès.

## 2°- DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Deux problèmes essentiels se posent :

- affirmer le cancer ;
- affirmer sa nature primitive.

A- Affirmer le cancer est facile lorsque les anomalies nucléo-cytoplasmiques et architecturales sont nettes.

Mais il existe des formes très différenciées d'épithéliomas régulièrement structurées et pauvres en monstruosité.

- Tantôt elles imitent un épithélium vésiculaire presque normal. En l'absence d'extension locale et de métastases, il peut être difficile de reconnaître de tels cancers au début, et il est possible qu'un certain nombre de cancers très différenciés au début nous ait échappé au cours de l'examen systématique des pièces de cholécystectomie.

- Tantôt elles peuvent être prises pour une tumeur bénigne. La difficulté est variable suivant la nature de celle-ci.



. La cholestérolose vésiculaire ne provoque pas une véritable tumeur ; la muqueuse, non modifiée, est soulevée par des macrophages remplis de lipides.

. L'adénomyome est formé de multiples cavités rondes ou allongées, entourées de muscles lisses et recouverts par un épithélium normal non papillaire.

. L'adénome vrai a également une structure glandulaire mais régulière.

. Le problème est plus difficile en ce qui concerne les lésions papillomateuses dont les cellules disposées le long des axes grêles, peuvent présenter des signes d'hyperactivité avec anomalies nucléaires ; l'aspect réalisé peut rappeler "un cancer in situ" et la délimitation entre les deux lésions est difficile à établir.

. La cholécystite glandulaire proliférante dont l'épithélium de surface peut également être en état d'hyperplasie considérable.

. L'aspect de ces dernières lésions peut encore être rendu plus inquiétant par l'association avec des lésions inflammatoires. Les grosses cellules en voie de pycnose, les histiocytes volumineux ne doivent pas être inconsidérément pris pour des cellules néoplasiques.

. L'identification du type de cancer est relativement simple. Presque tous sont des épithéliomas. Seules les rares formes entièrement anaplasiques peuvent faire discuter une tumeur conjonctive.

B- Affirmer sa nature primitive n'est pas toujours facile, Dans nos observations nous avons exigé :

- que l'épithélium vésiculaire participe au processus tumoral de façon nette ;

- que les constatations macroscopiques soient en accord avec les données histologiques.





Nous avons ainsi éliminé une dizaine d'observations où le caractère primitif du cancer vésiculaire nous paraissait discutable : il s'agissait presque toujours de vésicules dont la paroi était épaissie par des vaisseaux et des lymphatiques néoplasiques depuis la séreuse jusqu'au chorion ; mais toujours l'épithélium vésiculaire était intact, soulevé parfois en de véritables bourgeons par la lésion tumorale sous-jacente. Cette lymphangite envahissant la paroi de dehors en dedans, coexistant avec un épithélium vésiculaire normal est caractéristique d'un cancer secondaire.

Lorsque la muqueuse est érodée, du fait de lésions inflammatoires, ce n'est qu'après une recherche attentive de toute autre localisation qu'on s'arrêtera au diagnostic de cancer de la vésicule.



## CHAPITRE XII

### EVOLUTION ET TRAITEMENT

L'évolution inéluctablement fatale du cancer de la vésicule biliaire peut être émaillée par un certain nombre de complications : infectieuses, mécaniques, métastatiques, posant chacune des problèmes thérapeutiques particuliers.

Les complications infectieuses, qui peuvent, nous l'avons vu révéler la maladie, surviennent également en cours d'évolution :

- cholécystites aiguës ;
- angiocholites ;
- pyocholécyste non exceptionnel (4 fois sur 52) qui peut être à l'origine de suppurations hépatiques ou de septicémies. Ces abcès peuvent exister en dehors de toutes métastases (obs.1) ou être mêlés à elles comme dans une observation de L.JUSTIN-BESANCON, M. LAMOTTE et Coll.

Les perforations, elles peuvent être torpides à l'origine d'une péritonite purulente cloisonnée, ou évoluer sur un mode aigu.

Les fistules bilio-digestives, elles peuvent être révélées par l'examen radiologique sous forme d'un pneumo-cholécyste et d'un reflux baryté dans la vésicule, au cours d'examens gastro-duodénaux ou coliques.

Il faut cependant signaler :

- que ces signes radiologiques ne sont pas pathognomoniques d'une fistule bilio-digestive mais peuvent être dus à un reflux oddien ;



- que les fistules bilio-digestives ne sont pas propres aux cancers mais au contraire beaucoup plus fréquentes au cours des lithiases compliquées ou des ulcères duodénaux ;

- qu'elles ne sont souvent découvertes qu'à l'intervention, comme dans une de nos observations (obs. 36) ou même qu'à l'autopsie.

Les sténoses pyloro-duodénales, elles sont dues soit à une extension du cancer à la paroi pyloro-duodénale ou à son englobement par des phénomènes inflammatoires associés. Elles ne sont pas spécifiques du cancer vésiculaire (BOUVERET) et sont de diagnostic difficile avec une lésion gastrique primitive ou un cancer pancréatique. Une telle sténose a été le signe révélateur chez une de nos malades.

De tels faits ont été décrits par FRAISSE et HUSSEINI (1 sur 24 cas) et par MAGGI et Coll. (1 amputation radiologique de l'antre sur 4 cas de cancers vésiculaires).

Les complications métastatiques peuvent donner des manifestations viscérales multiples, suivant leur localisation: veineuses, surrénaliennes, osseuses, rectales, thyroïdiennes, pancréatiques.

### TRAITEMENT

En l'absence de traitement étiologique, le seul moyen thérapeutique que l'on peut opposer à ce cancer est chirurgical.

1°- Dans un certain nombre de cas l'état du malade est tellement alarmant que toute possibilité d'intervenir est interdite. Parmi nos malades, 10 n'ont subi aucune intervention. La durée d'évolution est connue 9 fois.

La moyenne de survie spontanée est de 6 mois après apparition de la première manifestation clinique.





2°- Parfois l'intervention est possible mais l'étendue des lésions est telle que l'acte chirurgical se limite à une laparotomie ; même la biopsie est souvent jugée dangereuse.

Les différentes statistiques sont toutes aussi péjoratives :  
GRADISCHNIG : 49 laparotomies sur 67 interventions ;  
GERST : 83 laparotomies avec biopsie sur 132 interventions ;  
STRAUCH : 27 laparotomies sur 64 interventions.

3°- Dans certains cas, la tumeur elle-même est inextirpable mais une intervention palliative est effectuée, du fait d'une sténose digestive ou biliaire :

- en cas de sténose pyloro-duodénale : gastro-entérostomie ;
- en cas de sténose biliaire découverte ou explorée par cholangiographie per-opératoire pourront être tentées :

- . une dérivation bilio-jéjunale sur anse en Y ou bilio-gastrique, associée à une gastro-entérostomie si l'on craint une sténose jéjunale prochaine ;

- . une dérivation intra-hépatique sur anse grêle en Y (type LONGMIRE) ou sur l'estomac (type DOGLIOTTI), rendue nécessaire lorsque les canaux extra-hépatiques sont inutilisables.

De telles interventions sont graves ; elles peuvent cependant donner au malade l'illusion d'une amélioration.

Parmi nos malades, 18 ont eu une exploration simple ou une intervention palliative :

- laparotomie simple (obs. 29, 30)..... 2 fois
- laparotomie avec évacuation de la bile et des calculs (obs. 5)..... 1 fois
- laparotomie ; impossibilité de rien tenter en plus de la cholécystectomie (obs. 52)..... 1 fois
- laparotomie + biopsie (obs. 7, 8, 15, 17, 25, 28, 48) 7 fois
- gastro-entérostomie + biopsie (obs. 43)..... 1 fois
- gastro-entérostomie + Dogliotti atypique (obs. 50). 1 fois



|                                                                                          |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| - opération de Dogliotti (obs. 31, 10).....                                              | 2 fois |
| - dextro-hépatico-duodénostomie (obs. 36).....                                           | 1 fois |
| - opération type Longmire (obs. 38).....                                                 | 1 fois |
| - ablation d'un moignon vésiculaire<br>+ catheter dans le canal hépatique droit (obs.34) | 1 fois |

Parmi ces 18 malades :

- 5 décès post-opératoires (obs. 5, 25, 31, 36, 52),  
soit 27,7 % ;

- les autres malades sont morts en moyenne 6 mois après  
le début clinique de la maladie et moins de 2 mois après l'intervention.

#### 4°- La cholécystectomie est possible

- Théoriquement la cholécystectomie simple est insuffisante et devrait s'accompagner :

. d'un curage ganglionnaire hilair et rétro-duodéno-pancréatique ;

. d'une hépatectomie segmentaire.

Mais le diagnostic n'est pas toujours possible pendant l'intervention, et les décisions qui en découleraient ne peuvent être prises.

Chez 24 malades, la cholécystectomie a pu être pratiquée avec une intention curatrice :

- 14 fois elle a été complète et relativement simple  
(obs. 3, 6, 11, 13, 14, 18, 32, 33, 35, 37, 40, 44, 45, 46) ;

- 1 fois incomplète et atypique (obs. 2) ;

- 3 fois elle a comporté l'exérèse d'un fragment hépatique envahi (obs. 24, 27, 49) ;

- 5 fois elle s'est accompagnée d'une anastomose digestive :





- cholédoco-duodénostomie + hépatico-gastrostomie (obs. 9) ;
- hépatico-jéjunale sur anse en Y (obs. 16, 39, 47) ;
- hépatico-jéjunale après résection d'une sténose de l'hépatique (obs. 26) ;

- 1 fois suivie d'une 2ème intervention où a été pratiquée une anastomose type LONGMIRE (obs. 23).

Les résultats sont différents suivant que la cholécystectomie a été complète ou non.

- Chez 10 malades où la cholécystectomie a été incomplète ou s'est accompagnée d'une dérivation à cause d'une extension tumorale, on note :

- 3 décès post-opératoires, soit 33,3 % ;
- la durée moyenne de survie est de 6 mois 1/2 après le début clinique, 4 mois après la cholécystectomie.

Il faut noter cependant qu'un des malades a pu bénéficier d'une survie de 15 mois après une cholécystectomie et une anastomose hépatico-jéjunale (n°26).

- Chez 14 malades où la cholécystectomie a été complète et facile on note :

- 2 décès post-opératoires (obs. 18, 37) dont l'un est dû à des tares cardio-vasculaires nombreuses (obs. 37) ;
- la moyenne des survie des 9 malades décédés nettement après l'intervention est de 7 mois 1/2 ;
- mais surtout 5 des malades sont encore actuellement en vie et en parfaite santé (obs. 32, 33, 40, 45, 46).

- Ainsi, la survie moyenne est sensiblement identique en l'absence d'intervention, et lorsqu'une intervention a eu lieu, quelque soit le type de celle-ci.

- La mortalité opératoire est importante : 23,8 % sur l'ensemble des interventions :



- . 27,7 % dans les lésions étendues où l'intervention se borne à une laparotomie avec biopsie ou dérivation palliative ;
- . 33,3 % lorsque la cholécystectomie, possible, est difficile, s'accompagne d'une résection hépatique segmentaire ou d'une dérivation pour lésion canaliculaire associée ;
- . 14,2 % lorsque la cholécystectomie est complète et facile.

Deux constatations s'imposent donc :

1°- Le risque opératoire est élevé, au minimum de 14,2 % lorsque la cholécystectomie est pratiquée dans les meilleures conditions.

2°- C'est parmi les malades cholécystectomisés que se comptent nos 5 survivants. De tels faits sont relevés dans la littérature. En cas de cholécystectomie correcte sur un cancer limité, il est signalé :

- 2 survies de 2 ans 1/2 et 12 ans (WARREN et BLACH) sur 35 malades ;
- 1 survie de plus de 5 ans (LAM, sur 33 malades) ;
- 5 survies supérieures à 5 ans (GERST, sur 132 malades) ;
- 5 survies de 6 ans 1/2, 5 ans 1/2, 5 ans, 4 ans, 2 ans (BOSSART, PATTERSON et ZINTEL, sur 76 malades).

Parmi nos 52 malades, les 5 survies sont actuellement de :

- 2 ans depuis le début clinique et 23 mois depuis l'intervention (obs. 46) ;
- 2 ans 2 mois depuis l'intervention faite par mesure systématique (obs. 45) ;
- 3 ans 1 mois depuis le début et 3 ans depuis l'intervention (obs. 33) ;
- 3 ans 6 mois depuis le début clinique, et 2 ans 6 mois depuis l'intervention (obs. 40) ;
- 3 ans 6 mois depuis le début clinique, et 2 ans 10 mois depuis l'intervention (obs. 32).



Ces malades étaient âgés respectivement de 70 ans, 55 ans, 70 ans, 90 ans et 76 ans, au moment de l'intervention.

Devant les résultats désastreux de la chirurgie au cours des cancers évolués et devant le fait que les seules survies étaient observées après cholécystectomie pour des lésions débütantes diagnostiquées seulement au moment de l'examen histologique, de nombreux auteurs à la suite de GRAHAM préconisent l'ablation préventive de toute vésicule lithiasique.

Cette position se justifie dans une certaine mesure, pour prévenir non seulement un éventuel cancer mais les autres complications de la lithiase : en effet, le risque opératoire de 1 % au cours des lithiases simples, passe à 15 et 20 % au cours des lithiases compliquées.

Mais cette attitude part du principe que la lithiase est responsable du cancer.

Or, nous avons vu, d'une part que le cancer se développe dans un nombre de cas négligeable en l'absence de lithiase et d'infections antérieures, surtout chez l'homme, d'autre part qu'il est souvent multicentrique au niveau de l'arbre biliaire. On ne voit pas comment dans de telles conditions prévenir le cancer par des méthodes chirurgicales.

EN CONCLUSION : devant le pronostic effroyable du cancer de la vésicule biliaire, il nous semble que si la cholécystectomie précoce représente une chance de survie, elle doit être tentée, tout en en connaissant ses limites et ses risques.

Quant à la cholécystectomie préventive des lithiasiques, nous en avons vu également ses limites ; elle ne doit certainement pas être systématique mais être discutée pour chaque cas particulier. Nous pensons seulement que toute modification symptomatique apparaissant chez un lithiasique et résistant au traitement médical doit être une indication formelle à l'exérèse.



# OBSERVATIONS

Printed and bound by the Government Printer, Ottawa, Canada.





## OBSERVATION 1

-----

Mme M..., 80 ans, hospitalisée le 20-9-1945, dans le service du Pr HARVIER, pour une crise douloureuse de l'hypochondre droit.

CLINIQUE : cette malade, mère de 2 enfants, n'a comme seuls antécédents qu'une fièvre typhoïde dans la jeunesse, et une intervention pour kyste de l'ovaire à l'âge de 46 ans. Pas de crises de coliques hépatiques ni d'ictère. Elle présente depuis quelques années des douleurs lombaires, depuis 4 mois un amaigrissement progressif, de l'anorexie et une asthénie intense. Un mois avant l'hospitalisation surviennent de violentes douleurs sous-costales droites, 4-5 heures après les repas, à maximum nocturne, tandis que l'anorexie s'aggrave, qu'il apparaît des nausées, de la fièvre à 38° et le 4 Octobre, un ictère d'installation progressive et sans rémission.

La palpation réveille une douleur de l'hypochondre droit et met en évidence une hépatomégalie et une masse dure, nodulaire de la région vésiculaire.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération et formule sanguine normales.
- Cholestérol total 2,12 g/l., estérifié 1,23 g/l.  
libre 0,89 g/l.
- Bilirubine : 70 mg/l.
- Phosphatases : 14 UB. ; phosphore minéral : 32 mg  
o/oo
- Acide pyruvique : 2,25 mg o/oo
- Radiologie : lithiase dans une vésicule exclue à la cholécystographie.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : calculo-cancer de la vésicule biliaire (Pr HARVIER).

EVOLUTION : décès dans la cachexie le 1er Novembre 1945.

L'autopsie a été pratiquée (Dr J. MARCHE)

MACROSCOPIE : sujet cachectique et ictérique. Pas d'ascite. La vésicule, volumineuse, contient du pus épais et 6 calculs noirs de 15mm de diamètre. Elle est prise dans une masse tumorale de la taille d'un poing, envahissant la face inférieure



du foie, adhérent au duodénum, à l'angle colique droit. Le tissu tumoral s'infiltré le long du cystique, englobe le confluent hépato-cystico-cholédocien devant lequel existe un gros ganglion, et épaissit le pédicule hépatique. Il existe de nombreuses adénopathies dans le petit épiploon.

Le foie verdâtre, contient de nombreux abcès, mais pas de métastases. Le reste de l'autopsie ne montre aucune anomalie.

HISTOLOGIE (Dr THIBAUT) : toute la paroi de la vésicule est constituée par une prolifération de petites cellules néoplasiques groupées en amas ou disséminées sans aucune structure, dans un stroma scléreux ; cette prolifération tumorale est retrouvée le long du pédicule hépatique et dans tous les ganglions prélevés. Le foie ne présente pas de lésions néoplasiques mais de nombreux foyers inflammatoires, certains abcédés.

CONCLUSION : épithélioma atypique à stroma scléreux de la vésicule biliaire, associé à une lithiase, compliqué de pyocholécyste et d'abcès hépatiques multiples. Extension néoplasique à la face inférieure du foie et le long du pédicule hépatique. Métastases ganglionnaires loco-régionales. Décès 7 mois après le début clinique.

## OBSERVATION 2

Madame S..., 66 ans, hospitalisée dans le service du Pr Marcel ROUX en Juillet 1949 pour un ictère.

CLINIQUE : cette malade, sans aucun antécédent digestif, présente depuis 2 mois un ictère généralisé, apparu progressivement et sans douleurs, avec prurit intense, bradycardie, fébricule entre 37° et 38°. Les constatations cliniques se résument à une hépatomégalie douloureuse.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Formule sanguine : 16.200 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 73 % éosinophiles 2 %).
- Cholestérolémie : 6,50 g/l.



DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par rétention néoplasique.

INTERVENTION le 21.7.1949 (Dr CHATELIN) : la cholangiographie par ponction directe du cholédoque montre un passage aisé dans le duodénum, et un reflux dans le cystique avec injection rétrograde de la vésicule et visualisation des calculs. L'injection rétrograde est imparfaite dans l'arbre biliaire supérieur qui semble comprimé par la tumeur extrinsèque. Cholécystectomie atypique et incomplète en raison d'une infiltration diffuse de la région du bassinet.

HISTOLOGIE : épithélioma glandulaire de type excréto-biliaire de la région cervico-cystique.

EVOLUTION : décès 6 semaines après l'intervention.

CONCLUSION : épithélioma cervico-cystique, typique, excréto-biliaire, localement infiltrant, comprimant la voie biliaire principale, développé sur une vésicule lithiasique, révélé par un ictère fébrile. Décès après 4 mois d'évolution.

### OBSERVATION 3

Madame H..., 55 ans, hospitalisée dans le service du Dr FLOURENS, à l'hospice Général de Rouen, le 23 septembre 1954.

CLINIQUE : aucun antécédent pathologique. En septembre 1954 survient une crise douloureuse ayant des caractères de coliques hépatiques. Malgré le traitement médical les douleurs persistent et une fièvre à 38° apparaît.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.680.000 GR : VG = 1
- Formule sanguine : 6.600 GB (polynucléaires neutrophiles : 63 %, éosinophiles 2 % ; lymphocytes : 25 %, monocytes : 9 %).
- Tests hépatiques : Mac Lagan 19, Hanger ++, Kunkel 44 U.V. Gross ++
- Cholestérolémie : 1,63 g/l





INTERVENTION le 4.10.1954 (Dr FLOURENS) : vésicule lithiasique très dure adhérente à la paroi et au colon transverse. Libération difficile de haut en bas. Ligature du cystique et de l'artère cystique.

HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER) : coupes n° 14.111 : la paroi de cette vésicule est presque entièrement occupée par une prolifération épithéliale maligne différenciée faite de cellules cylindriques, basophiles. Ces éléments néoplasiques se substituent à la muqueuse et envahissent le chorion, la musculuse et la sousséreuse sous forme de tubes réguliers ou sinueux. Le stroma, peu abondant, est oedémateux et congestif en surface, fibroblastique en profondeur. La séreuse est partout reconnaissable.

EVOLUTION : décès moins de 1 mois après l'intervention.

CONCLUSION : épithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma peu abondant, de structure glanduliforme, du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiasie. Décès 2 mois après une crise de colique hépatique révélatrice.

#### OBSERVATION 4

Monsieur P....., 54 ans, hospitalisé dans le service du Pr CH. DEBRAY le 26 Janvier 1955.

CLINIQUE : la symptomatologie clinique impose d'emblée, chez cet alcoolique invétéré le diagnostic de cirrhose hypertrophique du foie.

EVOLUTION : décès le 6 février 1955 par infarctus pulmonaire avec coeur pulmonaire aigu. L'autopsie est pratiquée.

MACROSCOPIE : la vésicule biliaire est épaissie, d'aspect lardacé et ne contient aucun calcul. Le foie (2.600g) est truffé de nodules métastatiques durs, de 1 cm de diamètre. Volumineux ganglions juxta-pancréatiques, inter-trachéobronchiques. Embolie pulmonaire massive.

HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER, coupes n° 1428)

Au niveau de la vésicule biliaire, il existe une prolifération épithéliale maligne développée dans toute l'étendue de la paroi. On constate en effet, aussi bien au niveau du



corps que dans la région cervicale, à l'origine du cystique et même sur une partie du trajet de ce canal, la présence d'éléments néoplasiques diversement groupés; tantôt ils sont réunis en petites travées de quelques éléments; tantôt ils se disposent à la périphérie de glandes inégales, étroites ou distendues et pseudo-kystiques; les cellules, basophiles ou muco-sécrétantes, sont riches en monstruosité nucléaires. Le stroma est scléreux. De plus, on rencontre des éléments aberrants, soit dans le tissu cellulo-adipeux ou sous péritonéal, soit dans les lymphatiques notamment au niveau du ganglion de Mascagni. Ce sont donc les caractères d'un épithélioma primitif de la vésicule biliaire de structure polymorphe.

Au niveau du foie on rencontre des formations pathologiques sous 2 aspects :

- les unes, nodulaires, disséminées sans ordre en divers points du parenchyme, ont les caractères typiques des métastases ;

- mais on constate en outre, au niveau de nombreux espaces portes, une transformation des canaux biliaires qui revêtent un aspect franchement épithéliomateux, tout-à-fait identique à celui qui est constaté au niveau de la paroi vésiculaire et du canal cystique.

On doit admettre qu'il s'agit ici, non pas d'un épithélioma purement localisé à son origine au niveau de la vésicule biliaire, mais d'une véritable carcinose diffuse des voies biliaires intra-hépatiques, associée à un épithélioma vésiculaire.

Au niveau des ganglions juxta-pancréatiques et médiastinaux existent des foyers métastatiques de structure identique et partiellement nécrosés. Il est possible que le décès soit en rapport avec la formation d'une thrombose au contact du foyer épithéliomateux du hile pulmonaire; mais la morphologie est impuissante à affirmer cette idée.

CONCLUSION : épithélioma mixte, typique excréto-biliaire à cellules basophiles, et atypique, à stroma scléreux, infiltrant toute la paroi du corps et du col de la vésicule biliaire, développé en l'absence de toute lithiase. Métastases ganglionnaires (locales et médiastinales) et hépatiques, coexistant avec une transformation maligne des canaux biliaires intra-hépatique. Le tableau clinique était celui d'une cirrhose hypertrophique.



## OBSERVATION 5

-----

Madame L... Marie, 55 ans, consulte le Dr LESIEUR en mai 1955 pour un ictère.

CLINIQUE : antécédents anciens de coliques hépatiques. En mars 1955, apparition d'un ictère de type rétentionnel, douloureux, fébrile, à évolution progressive sans rémission.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.380.000 GR
- Formule sanguine : 8.720 GB (polynucléaires neutrophiles : 79 %)
- MAC LAGAN : 23 U.V.
- Cholestérol total 3 g/l, estérifié 2 g/l ; Rapport T.E = 0,66
- Taux de prothrombine à 35 % spontanément, à 90 % après administration de Vitamine K.
- Radiographies : après injection de produit opaque par voie intra-veineuse, la vésicule est exclue.

INTERVENTION le 2.5.1955 (Dr LESIEUR) : vésicule très grosse, bourrée de centaines de petits calculs. La paroi est irrégulièrement épaissie. Le pédicule hépatique, la région pancréatique, sont le siège d'une infiltration tumorale qui empêche toute dissection. On ne peut qu'ouvrir la vésicule et évacuer la bile et les calculs. Le cystique est néanmoins perméable et on peut pénétrer jusque dans les canaux hépatiques.

HISTOLOGIE : (Pr. LAUMONIER) ; coupes n° 15.094. L'examen de la biopsie vésiculaire permet de reconnaître l'existence d'une prolifération épithéliale maligne faite de petites cellules cubiques basophiles, disposées en nappe ou en travées, ébauchant parfois une disposition tubuleuse ; certaines formations néoplasiques sont fortement nécrosées. Ces cellules sont dispersées dans une stroma-réaction abondante scléreuse, ponctuée d'amas inflammatoire.

EVOLUTION : décès post-opératoire, au 3ème jour.

CONCLUSION : épithélioma atypique à cellules basophiles, à stroma scléreux et inflammatoire, de structure trabéculaire et alvéolaire, du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Extension au pédicule hépatique. Décès 2 mois après l'apparition de l'ictère révélateur.





## OBSERVATION 6

-----

Madame G... Marie-Louise, 60 ans, consulte le Pr Ch. DEBRAY en janvier 1956, pour une tumeur abdominale découverte par elle-même 1 mois auparavant.

CLINIQUE : cette malade opérée en 1943 pour un cancer du sein et en 1945 pour un cancer utérin, n'a aucun passé digestif. C'est par hasard qu'elle découvre en décembre 1955, une tumeur de l'hypochondre droit, de la taille d'un poing, ferme, un peu irrégulière, occupant la place de la vésicule biliaire. Cette tumeur est strictement isolée, sans manifestation générale ni fonctionnelle.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : la cholécystographie opacifiée en effet une énorme vésicule, bourrée de calculs, se vidant mal après repas de BOYDEN, avec non imprégnation de la voie biliaire principale.

DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE : lithiasse biliaire.

INTERVENTION le 2.2.1956 (Dr LOYGUE) "la vésicule, très volumineuse, a un aspect inflammatoire, mais elle est libre de toute adhérence. Le col est le siège d'une tuméfaction que l'on croit être provoquée par un calcul inclus. Les pédicules hépatique et cystique ne sont pas infiltrés. On découvre le cystique. On pratique une radiomanométrie. La voie principale est normale. Cholécystectomie rétrograde. Le foie paraît normal au cours de l'intervention."

MACROSCOPIE : très grosse vésicule à parois épaissies contenant une bile claire et de nombreux calculs à facettes. La tuméfaction perçue à l'origine du col n'est pas un calcul mais une masse d'aspect scléro-lipomateux.

HISTOLOGIE : il s'agit en fait d'un épithélioma glandulaire, de type excréto-biliaire, à la fois bourgeonnant et infiltrant.

EVOLUTION : devant l'apparition d'une fièvre persistante, une réintervention est pratiquée en mars 1956 : il n'existe pas de suppuration mais un aspect inflammatoire de la capsule hépatique. La corticothérapie n'empêche pas le développement d'un cancer secondaire du foie, fébrile, et la malade meurt en juin 1956.

CONCLUSION : épithélioma cervico-cystique bourgeonnant et infiltrant la paroi, de type excréto-biliaire, développé sur





une vésicule lithiasique. Décès 8 mois après la constatation d'une tumeur sous-hépatique chez une femme déjà opérée d'un cancer du sein et d'un cancer utérin.

#### OBSERVATION 7

Mme P... Marie, 64 ans, consulte le Dr P. SESBOUE en février 1956 pour un ictère.

CLINIQUE : ictère très foncé, progressivement installé depuis 4 semaines, avec prurit, fébricule, amaigrissement et troubles digestifs banaux. Il existe une légère hépatomégalie dure et régulière et on palpe un noyau dur sous-hépatique. Pas d'ascite, ni de circulation collatérale, ni de splénomégalie.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Légère hyperleucocytose.
- Pas de bile au tubage duodénal.
- Tests hépatiques d'insuffisance hépatique de type chronique.
- Radiographie sans préparation ; pas de calculs vésiculaires visibles.

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère néoplasique.

INTERVENTION (Dr SESBOUE) "Foie grisâtre mais lisse ; il existe au niveau de la vésicule une masse dure, assez régulière, manifestement responsable de l'ictère, qui se prolonge à l'intérieur du parenchyme et est perçu sous la face supérieure. La seule intervention théoriquement possible ne peut être envisagée du fait de l'état général et biologique. Biopsie.

HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER, coupes n° 5 315). Le fragment étudié, en grande partie nécrosé, est constitué par des petites cellules basophiles, manifestement néoplasiques, disposées en tubes arrondis au sein d'un stroma abondant fibroblastique. La structure est celle d'un épithélioma excréto-biliaire, en accord avec l'hypothèse d'une atteinte vésiculaire primitive.

EVOLUTION : suites opératoires normales. La malade est perdue de vue.



CONCLUSION : épithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma fibroblastique abondant, de structure glanduliforme, du corps de la vésicule biliaire, sans lithiase. Extension au foie.

#### OBSERVATION 8

Madame TH... Léontine, 58 ans, hospitalisée dans le service du Pr. Ch. DEBRAY le 7 Juin 1956, pour un syndrome dyspeptique et des douleurs épigastriques depuis février 1956.

CLINIQUE : cette malade, hypertendue, se plaint depuis 25 ans de brûlures rétro-sternales avec éructations et ballonnement post-prandial. Elle a présenté en 1952 et en 1953 deux crises douloureuses survenues 2 heures après le diner, à type de torsion épigastrique, d'emblée intenses, sans irradiation, durant 2 heures environ.

En février 1956 apparaissent des épigastralgies, d'abord à type de pesanteur post-prandiale, puis plus prolongées et irradiant vers l'hypochondre droit et l'omoplate, augmentées par le décubitus latéral droit.

En même temps, anorexie globale, asthénie importante ; l'amaigrissement qui avait précédé les douleurs (10 Kgs en 10 mois) s'accroît. A l'examen on trouve seulement une certaine tension anormale de l'hypochondre droit, avec douleur profonde à la palpation.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 4.290.000 GR. Formule sanguine : 15.600 GB (polynucléaires neutrophiles : 36 %, éosinophiles 1 %, lymphocytes 60 %, monocytes 3 %)
- V.S. : 14/38
- Taux de prothrombine : 90 %.
- Radiographies : colon normal ; malposition cardio-tubérotaire qui explique les malaises post-prandiaux anciens ; image cupuliforme, concave en haut du bord supérieur du premier duodénum, par compression extrinsèque.
- Après opacification orale de la vésicule et repas de DOYDEN, on observe que la concentration du produit est normale. La vésicule, hypertendue, contient 2 calculs arrondis de 3 cms et 1,5 cms de diamètre. Au niveau de la jonction cervico-cystique, il existe une zone rétrécie d'aspect irrégulier sur 3 mms de long. Cystique et cholédoque normaux.



DIAGNOSTIC CLINIQUE : lithiasc vésiculaire avec cysticite fibreuse sans cholécystite.

INTERVENTION le 24.7.1956 (Dr. HEPP), il s'agit avec évidence d'un néoplasme de la vésicule biliaire lithiasique. Propagation au foie et noyaux métastatiques dans les 2 lobes. Toute exérèse est impossible. Biopsie hépatique.

HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER ; coupes n° 2 212) le fragment hépatique est entièrement constitué par des travées de tissu conjonctif dense, plus ou moins épaisses séparant des lobules tissulaires complètement nécrosés. A la périphérie de ces plages nécrotiques, contre les travées conjonctives persistent des cellules cylindriques basophiles à noyaux monstueux, disposés en palissades ou en tubes évoquant formellement un adénocarcinome de type excréto-biliaire, dont l'origine vésiculaire est attestée par les constatations opératoires.

EVOLUTION : décès 6 semaines après l'intervention.

CONCLUSION : épithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, développé sur une vésicule lithiasique et infiltrant le foie. Métastases hépatiques. Décès 13 mois après l'apparition des premiers symptômes.

#### OBSERVATION 9

Mme B... Alice, 65 ans, hospitalisée dans le service du Pr Marcel ROUX le 20 août 1956, pour un ictère.

CLINIQUE : apparition au début d'août d'un ictère, précédé pendant 15 jours de douleurs lombaires gauches irradiant en hémi-ceinture, accompagné de prurit intense, d'anorexie, de nausées, de quelques vomissements et d'un léger amaigrissement. Sous un foie très augmenté de volume, ferme, régulier, non douloureux, on palpe une masse ferme douloureuse.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Anémie normochrome.
- Formule sanguine : 6.000 GB. (polynucléaires neutrophiles : 77 %, éosinophiles 4 %)
- Tests de fonctionnement hépatique normaux.
- Cholestérol total à 7 g/l et estérifié à 5 g/l.





DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE : ictère par rétention.

INTERVENTION le 26.8.1956 (Dr MONOD-BROCA) ; très grosse vésicule entourée d'adhérences et contenant, à la ponction une bile blanche. Ablation de 3 calculs tétraédriques de la taille de cerises, enchatonnés dans le bassinet et retirés par morcellement. Découverte du cholédoque un peu dilaté. L'obstacle, incomplet siège au niveau du hile où on sent une masse dure, certainement tumorale... on décide une simple dérivation.

- choledoco-duodénostomie qui paraît préférable à la simple suture du cholédoque.
- hépatico-gastrostomie sur un canalicule biliaire et sur une sonde tuteur qui ressort en WITZEL et à la paroi antérieure.

MACROSCOPIE : l'aspect de la vésicule parvenue ouverte et déformée ne peut être décrit.

HISTOLOGIE : (Pr LAUMONIER, coupes n° 9.239). Sur toutes les coupes de la vésicule apparaissent les éléments d'une prolifération épithéliale maligne faite de petites cellules cubiques ou polyédriques, basophiles, soit isolées soit groupées en amas ou en travées dans un stroma abondant et fibreux ; il existe quelques formations glanduliformes disséminées. Cette prolifération tumorale envahit toute l'épaisseur de la paroi.

EVOLUTION : après l'intervention, les douleurs, l'ictère persistent ; l'amaigrissement s'aggrave et la malade meurt quelques semaines plus tard.

CONCLUSION : épithélioma atypique à cellules basophiles à stroma scléreux, du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiase, accompagné d'une sténose tumorale de l'origine du canal hépatique. Décès moins de 6 mois après l'apparition de l'ictère révélateur.

#### OBSERVATION 10

Mme MAR... âgée de 72 ans, entre dans le service du Pr DEBRAY, le 4 septembre 1956, pour un ictère de type obstructif.

CLINIQUE : en 1956, une crise douloureuse de l'hypochondre droit a été rapportée à une lithiase vésiculaire. En 1950,



surviennent 2 autres crises provoquées par un voyage en automobile.

En août 1955, s'installe une asthénie importante ; en juin 1956, apparaît une anorexie. La malade maigrit, et en juillet survient un ictère intense avec prurit féroce. L'anorexie est alors absolue ; l'état général s'altère rapidement avec un amaigrissement de 2 kgs par semaine : mais cette évolution se fait sans fièvre, sans douleur. Une hépatomégalie modérée, lisse, régulière résume les constatations cliniques.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- bilan hépatique : peu modifié à part une légère perturbation de la galactosurie provoquée ;
- radiographie sans préparation de l'hypochondre droit : pas de lithiase visible.
- radiographies gastriques normales ;
- tubage duodénal : après épreuve de METZER- LYONS on ne ramène que 10 cm 3, d'une bile épaisse et foncée, dans laquelle la recherche de cellules néoplasiques n'est pas effectuée ;
- laparoscopie (Dr COUINAUD, le 24.9.1956) : coelioscopie facile. Le foie manifestement augmenté de volume, est de couleur chamois. Il n'est verdâtre en aucun point. Dans la région explorée, il n'existe pas de métastase, en particulier au niveau du bord antérieur qui semblait suspect à la palpation clinique. La vésicule ne peut être vue. Elle ne dépasse pas le bord antérieur du foie et est masquée par des adhérences coloepiploïques. Il n'y a pas de liquide dans la cavité péritonéale.

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère néoplasique

INTERVENTION le 2.9.1956 (Dr COUINAUD) " Le foie est manifestement augmenté de volume, peut être d'aspect cirrhotique, plus ferme que normalement. Biopsie sur le bord antérieur du lobe gauche. La vésicule est bourrée de calculs. Le pédicule hépatique induré est occupé par une adénopathie très importante. Les essais pour retrouver la cholédoque sont infructueux. Il existe une vascularisation anormale du pédicule. Se reportant vers la région cystique, on trouve une induration inflammatoire très nette et l'on préfère pratiquer une cholangiographie par ponction transhépatique : celle-ci découvre très facilement un des canaux du foie gauche ; il existe un obstacle au niveau du hile et le trajet filiforme est injecté avec difficulté ; certains canaux du lobe carré et du lobe caudé sont également atteints par le processus. Il existe un canal de calibre suffisant





se dirigeant vers un angle antérieur du lobe gauche. On pratique une anastomose avec la face antérieure de l'estomac (technique de DOGLIOTTI), anastomose armée d'une sonde de matière plastique à la WITZEL. Cholécystostomie ; évacuation de quelques centimètres cubes de bile trouble et certainement d'un millier de calculs. Cholécystostomie sur sonde de PETZER. Pas de biopsie ganglionnaire qui a semblé dangereuse. Il n'existe pas de métastase hépatique visible.

EVOLUTION : l'évolution post-opératoire est immédiatement favorable. L'ictère régresse. Mais la malade meurt le 1er novembre 1956. Autopsie.

MACROSCOPIE : adhérences très importantes entre les organes de l'étage sus-mésocolique. Pas d'ascite. Le foie, la vésicule, le colon forment un bloc indissociable, dont la dissection permet de constater que le foie (2,300 kgs) est truffé d'abcès de quelques mms à plusieurs cms de diamètres et que les voies biliaires, cathétérisables sont enserrées dans une gangue très dure. L'examen des autres viscères révèle l'existence de nodules blanchâtres autour du pédicule bronchique supérieur gauche.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 2.354) : toute la paroi de la vésicule est occupée par des groupes de cellules épithéliales malignes différenciées. Ce sont des éléments cylindriques basophiles, à noyau basal, se disposant à la périphérie de tubes arrondis ou allongés de type excréto-biliaire. Leur différenciation est telle que ces tubes apparaissent normaux à une analyse rapide et que, seule, la topographie des éléments avec envahissement de certaines structures tissulaires normales permet d'affirmer la malignité de la lésion. Il existe une tendance mucipare de certains groupes tissulaires avec accumulation de petites flaqes colloïdes et transformation mucoïde du stroma celui-ci est le plus souvent abondant et scléreux. Ces éléments néoplasiques sont retrouvés également dans toute l'étendue du pédicule, depuis le bas-cholédoque, jusqu'aux ramifications intra-lobulaires. Il s'agit donc d'un épithélioma excréto-biliaire de la vésicule, dont l'extension affecte une topographie péri-pédiculaire et est caractérisée par une extraordinaire affinité pour les éléments nerveux : les cellules tumorales se disposent, tantôt sous la périnèvre, tantôt entre les cylindraxes, effaçant parfois presque complètement les fibres. Celles-ci subissent d'importantes lésions dégénératives en certains endroits, avec effacement de leur structure ou dilacération par de petites suffusions sanguines interstitielles. Par contre, aucune altération artério-veineuse importante n'a été notée ; il n'y a pas de thrombose. Des îlots métastatiques différenciés occupent la surrénale droite.





L'examen des autres viscères met en évidence :

- une nécrose hépatique centro et médio lobulaire étendue, sans lésions vasculaires dans la gènèse de laquelle on peut penser que l'atteinte nerveuse joue un rôle majeur, selon un phénomène de REILLY ;
- des foyers d'angiocholite suppurée dans le parenchyme hépatique péri-vésiculaire ;
- une sclérose interstitielle modérée du pancréas ;
- une alvéolite suppurée sans métastases pulmonaires.

CONCLUSION : épithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma abondant et scléreux, de structure tubulaire, du corps de la vésicule biliaire sans lithiasse associée. Cet épithélioma est remarquable par sa topographie régionale le long de l'arbre biliaire et son affinité pour les plexus nerveux. Métastases surrénaliennes. Décès 14 mois après les premières manifestations cliniques.

#### OBSERVATION 11

---

Mme R... Francine, 69 ans, consulte le Pr. Ch. DEBRAY le 30 octobre 1936 pour des douleurs de l'hypochondre droit évoluant depuis 15 jours.

CLINIQUE : la malade présente des antécédents lithiasiques anciens :

- en 1925, crise de colique hépatique ;
- en 1948, cholécystite aigue ;
- 1954, 2 crises douloureuses de l'hypochondre droit avec défense et fièvre à 40°.

La lithiasse, radiologiquement prouvée en 1947 est retrouvée identique en 1954.

Les troubles actuels ont débuté vers le 15 Octobre 1956, associant :

- une douleur localisée de l'hypochondre droit, peu intense mais permanente, avec quelques paroxysmes à type de gêne douloureuse, sans rapport avec l'alimentation ;



- un amaigrissement ayant précédé la douleur (2,5 kgs en 3 mois) malgré un appétit conservé ;
  - une asthénie intense et progressivement croissante ;
- la malade est apyrétique et la palpation révèle une sensibilité de l'hypochondre droit, sans tumeur ni hépatomégalie.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 4.150.000 GR.
- Formule sanguine : 6.600 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 46 %, éosinophiles 5 %, basophiles 1 %, lymphocytes 42 %, monocytes 6 %) ;
- Intégrité des fonctions hépatiques ;
- Cholécystographie au télépaque : vésicule non imprégnée.
- Une cholangiographie I.V. (le 26 octobre 1956) est inchangée : il existe un gros calcul du fond de la vésicule et un autre plus volumineux semblant enclavé au niveau du col et marquant une empreinte sur la voie biliaire principale rétrécie et comprimée à ce niveau mais par ailleurs normale.

DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE : lithiase vésiculaire avec calcul enclavé du col.

INTERVENTION le 15.11.1956 (Dr BRILLARD) : "il existe une infiltration importante du pédicule hépatique, avec de nombreuses adénopathies qui rendent impossible toute dissection du pédicule hépatique. On ne pratique pas de cholangiographie. La cholécystectomie au ras du cystique est difficile."

HISTOLOGIE (Dr DUPERRAT) : cette vésicule lithiasique est le siège d'un cancer cervico-cystique, glandulaire, typique, à la fois bourgeonnant et infiltrant.

EVOLUTION : les suites opératoires immédiates sont simples. Mais malgré la cobaltothérapie et la prescription d'antimitotiques, la malade meurt à la fin de juin 1957 dans un état cachectique.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire de la région cervico-cystique associé à une lithiase vésiculaire. Infiltration néoplasique et métastases ganglionnaires dans le pédicule hépatique. Décès 8 mois après le début clinique.



## OBSERVATION 12

Mme C... Marie-Louise, 79 ans, hospitalisée dans le service du Pr Charles DEBRAY le 28 novembre 1956 pour un syndrome de sténose pyloro-duodénale évoluant depuis 3 mois.

CLINIQUE : en octobre 1955, cette femme jusque là bien portante, présente un ictère spontanément régressif en 1 mois 1/2, d'étiologie imprécise. Depuis septembre 1956 s'est constitué progressivement un syndrome de sténose gastrique avec vomissements alimentaires abondants, douleurs permanentes de l'épigastre et de l'hypochondre droit, et anorexie.

A la fin de novembre la malade est cachectique porteuse d'oedème de dénutrition, dans un état d'adynamie complète et de confusion mentale extrême. La palpation met en évidence un gros foie dur, non homogène, mais sans tumeur sous-hépatique.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Légère anémie et hyperleucocytose élevée.
- Radiographies gastriques sous atropine : le corps de l'estomac paraît normal mais il existe une image de sténose pyloro-duodénale par compression extrinsèque.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer du pancréas.

EVOLUTION : malgré la réanimation entreprise dès l'arrivée de la malade, celle-ci meurt le 8 décembre 1956, 10 jours après son admission. Autopsie (Dr MARTIN).

MACROSCOPIE : ascite de moyenne abondance, non hémorragique. Le péritoine est dans son ensemble dépoli et parsemé de fines granulations ; mésentère et épiploons sont durs et épais.

Il existe une volumineuse tumeur sus-méso-colique, infiltrant le bord antérieur et la face inférieure du foie, et le pédicule hépatique, englobant l'angle colique droit, le pylore et le premier duodénum, qui sont sténosés mais dont la muqueuse est normale ; la tête du pancréas est également infiltrée. Cette tumeur est centrée sur la vésicule biliaire non lithiasique dont la paroi est épaisse et indurée et dont la lumière est obstruée par la prolifération tumorale. Plusieurs nodules métastatiques intra-hépatiques.

Les autres viscères abdomino-pelviens et thoraciques sont normaux.





HISTOLOGIE : (Pr LAUMONIER ; coupes n° 2.409). Les coupes effectuées au niveau de la vésicule biliaire montrent l'existence d'une prolifération épithéliale maligne différenciée faites de cellules cylindriques éosinophiles ou claires ou faiblement colorées par le muci-carmin et le P.A.S. ; leur noyau hyperchromatique est volumineux mais rarement monstrueux. Ces éléments sont agencés autour de cavités arrondies ou allongées, ou le long de végétations endo-vésiculaires ; en certains endroits elles sont disposées sans ordre, isolées ou en amas. Le stroma est grêle et scléreux. Cette prolifération infiltre toute l'épaisseur de la paroi vésiculaire, et se prolonge le long de tout l'arbre biliaire extra-hépatique.

Les métastases hépatiques soit en plein parenchyme, soit au niveau des espaces portes ont la même architecture.

Très particulière est l'atteinte péritonéale : sur de larges zones les cellules mésothéliales se différencient en éléments cubiques ou cylindriques porteurs d'anomalies nucléaires, disposés en revêtement unistratifié ou dessinant des arborisations qui reproduisent une muqueuse vésiculaire néoplasique ; des groupements cellulaires, sont également inclus dans la sous-séreuse et dans les éléments lymphatiques intrapéritonéaux.

CONCLUSION : Epithélioma vésiculaire typique, excréto-biliaire, à cellules éosinophiles ou claires, à stroma grêle et scléreux, de structure glanduliforme et papillaire, sans lithiase associée. Extension au foie, au pédicule hépatique, à la région duodéno-pylorique. Métastases hépatiques, ganglionnaires et péritonéales. Décès 3 mois I/2 après la constitution d'une sténose pylorique révélatrice.

#### OBSERVATION 13

Mme H... Suzanne, 69 ans, hospitalisée en avril 1957 dans le service du Pr Marcel ROUX, pour des douleurs de l'hypochondre droit.

CLINIQUE : aucun antécédent digestif, 4 grossesses.

En mars 1956 surviennent des crises douloureuses sous-costales droites, à type de crampes et de torsion, sans irradiation, très intenses et maxima d'emblée, survenant presque



chaque semaine sans horaire précis et durant quelques heures à une journée ; elles s'accompagnent de nausées, de céphalées, de fièvre oscillant entre 38°5 et 40°, d'une hyperpigmentation des urines et d'une constipation avec selles décolorées ; dans l'intervalle des crises pas de douleurs mais ballonnement abdominal.

En janvier 1957, une crise plus violente s'est accompagnée de frissons et de subictère.

Lors de son hospitalisation la malade est asthénique, anorexique et signale un amaigrissement de 23 kgs en 5 mois. Elle est subictérique ; l'examen somatique ne révèle qu'une sensibilité épigastrique.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.100.000 G.R. ; formule sanguine normale.
- Tests hépatiques normaux sauf HANGER +++ et taux de prothrombine à 50 % puis à 30 %.
- Cholestérol total 3,70 g/l, estérifié 2,70 g/l rapport E/T = 0,73
- Protéïnémie à 90 g/l dont 48 g d'albumine.

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite aiguë.

INTERVENTION 1e 3.4.1957 (Pr. ROUX) "Importante cholécystite subaiguë. La vésicule de paroi blanchâtre, largement adhérente aux viscères voisins est rétractée sur un énorme calcul qui moule toute la cavité vésiculaire.

Extraction première de ce calcul après incision de la vésicule. Dégagement de la vésicule d'avant en arrière. Voie biliaire principale bien injectée. A la face postérieure du bloc duodéno-pancréatique, volumineuses adénopathies remarquablement dures entraînant probablement une compression extrinsèque."

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 8.196). Tous les prélèvements du corps et du col de la vésicule sont envahis par les éléments d'une prolifération épithéliale maligne ; ce sont tantôt des cellules cylindriques basophiles, riches en monstruosités disposées en formations pseudo-glandulaires et revêtant de nombreuses végétations superficielles endo-vésiculaires ; ce sont tantôt des cellules arrondies ou cubiques, souvent mucipares, en travées ou isolées, infiltrant l'épaisseur de la paroi vésiculaire qui est le siège d'une sclérose intense. Les vaisseaux sousséreux sont entourés d'un manchon lymphocytaire dans lequel on reconnaît parfois des tubes néoplasiques. Les mêmes éléments tumoraux envahissent le ganglion de MASCAGNI et le ganglion rétro-pancréatique qui a été prélevé.



EVOLUTION : la malade est revue en juin 1957 pour un curage ganglionnaire de la région hépatique. Décès au 3ème mois après l'intervention.

CONCLUSION : Epithélioma mixte typique excréto-biliaire et atypique, à cellules basophiles, à stroma scléreux, du corps et du col de la vésicule biliaire, associé à une lithiasse. Métastases ganglionnaires loco-régionales. Décès 6 mois 1/2 après l'apparition des crises douloureuses révélatrices.

#### OBSERVATION 14

Mme DEL... Léonie, 49 ans, vue en consultation en janvier 1957 par le Dr GASTARD, pour des selles noires et des douleurs sous-ombilicales.

CLINIQUE : ces troubles apparus en octobre 1956 s'accompagnent d'une altération de l'état général avec amaigrissement (11 kgs).

L'examen physique est normal, ainsi que les explorations endoscopiques et radiologiques de l'estomac et de l'intestin.

Des antécédents biliaires importants attirent l'attention :

- en 1938 : ictère sans fièvre ni douleurs durant 1 mois ;
- de 1938 à 1956 : petites crises douloureuses épigastriques, dont l'une suivie d'ictère.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : les radiographies de la vésicule après ingestion de telepaque objectivent une image lacunaire arrondie, amputant le fond de la vésicule à contours irréguliers après compression, de siège fixe malgré les changements de position du malade.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : tumeur vésiculaire peut-être maligne. La disparition des troubles par un traitement symptomatique fait hésiter la malade devant une intervention qui n'a lieu qu'en avril 1957.

MACROSCOPIE : tumeur molle, irrégulière, implantée sur le 1/3 moyen du corps au niveau d'une zone rigide. Pas de calculs.





HISTOLOGIE (Dr LAUMONIER ; coupes n° 2.583) : prolifération épithéliale maligne différenciée, faite de cellules éosinophiles cylindriques ou cubiques, disposées en formations glanduliformes inégales ou en amas dans un stroma peu abondant. Cette lésion est à la fois bourgeonnante et infiltrante avec envahissement néoplasique des vaisseaux et des lymphatiques de la muqueuse de la musculuse et de la sous-séreuse. Au niveau du col de la vésicule existent quelques franges muqueuses néoplasiques uniquement superficielles.

EVOLUTION : après 8 mois de parfaite santé avec reprise de 10 kgs, survient une récidive locale avec envahissement hépatique et la malade meurt en quelques semaines.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules éosinophiles, à stroma grêle, de structure glanduliforme, du corps et du col de la vésicule biliaire, sans lithiasse. Décès 14 mois après l'apparition d'une altération de l'état général et la découverte radiologique d'une tumeur endo-vésiculaire.

#### OBSERVATION 15

Mme H... Marie, 68 ans, hospitalisée dans le service du Pr CH. DEBRAY le 22 mars 1957, pour une hépatomégalie douloureuse.

CLINIQUE : infarctus du myocarde en 1952. Une altération de l'état général depuis 3 mois, avec amaigrissement important, anorexie, asthénie, fébricule, douleur sourde de la F.D., fait découvrir un gros foie nodulaire, dur, douloureux; à son bord inférieur est appendue une tumeur dure occupant la région vésiculaire.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.500.000 G.R., V.G. : 1 ; formule sanguine : 16.000 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 83 %, éosinophiles : 3 %)
- V.S. à 113/136
- Protéïnémie à 88 g/l avec hyperglobulinémie prédominant sur les alpha 2 et les gamma globulines.
- Radiographies sans préparation : images calculeuses se projetant dans l'aire vésiculaire. Légère empreinte à l'origine du colon transverse.



DIAGNOSTIC CLINIQUE : calculo-cancer de la vésicule  
(Pr. CH. DEBRAY).

INTERVENTION le 8.5.1957 (Dr MERCADIER). Foie bourré de métastases aussi bien à droite qu'à gauche. Vésicule dure, tendue, faisant corps avec la région antro-pylorique et le pied du pédicule hépatique. Ouverture de la vésicule : elle ne contient pas de calculs mais la paroi muqueuse paraît nécrotique. Biopsie. L'intervention est terminée en laissant en place un drain vésiculaire.

HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER. Coupes n° 2.682 et 2.686). Le fragment vésiculaire est entièrement occupé par des cellules tumorales cylindriques ou cubiques, basophiles, à noyaux monstrueux ; elles sont agencées en travées étroites ou en tubes inégaux au sein d'un stroma fibroblastique ; on remarque également quelques zones métaplasiques épidermoïdes faites de travées de grandes cellules claires sans véritables globes cornés.

Le fragment hépatique est dissocié par une prolifération de même type.

EVOLUTION : Décès le 1.7.1957.

CONCLUSION : Epithélioma mixte, typique excréto-biliaire à cellules basophiles et métaplasique épidermoïde, à stroma fibroblastique, du corps de la vésicule biliaire, sans lithiase. Extension au foie, au pied du pédicule hépatique et au pylore. Métastases hépatiques. Décès 6 mois 1/2 après l'apparition d'une altération de l'état général.

#### OBSERVATION 16

~~donnée par le Dr E. Pradel~~

Mr M... Georges, 67 ans, sans antécédents pathologiques, consulte le Dr E. PRADEL le 2 mai 1957 pour un ictère évoluant depuis 25 jours.

CLINIQUE : cet ictère, apyrétique, progressif, a été précédé depuis février 1957, par des douleurs épigastriques survenant sans horaire fixe et sans rapport avec l'alimentation, avec pyrosis, par de l'anorexie et par un amaigrissement de 7 kgs en 3 mois avec asthénie. Parallèlement une hépatomégalie se développait.



EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.800.000 G.R.
- Formule sanguine : 11.600 G.B.
- V.S. : 36/63
- Bilan fonctionnel hépatique : Mac LAGAN 10 U.V. ; KUNKEL : 41 ;  
HANGER ++ ; cholestérol total : 1,90 g/l ; taux de pro-  
thrombine : 55 %.
- Phosphatases : 26 U.B.
- Protéïnémie : 76 g/l (dont 47 % de globulines)
- Electrophorèse normale.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : le malade est hospitalisé dans le service du Dr HEPP avec le diagnostic d'ictère néoplasique.

INTERVENTION le 20.5.1957 (Dr MERCADIER) : "Il existe un gros foie, une grosse vésicule qui ne se vide pas à la pression, sans splénomégalie avec ascite discrète. La tête pancréatique n'est pas indurée mais il existe une tumeur en virole de la région hépato-cholédocienne.

La cholangiographie trans-hépatique montre une importante dilatation des voies biliaires intra-hépatiques et un arrêt en doigt de gant complet au niveau de la jonction hépato-cholédocienne.

La cholangiographie per-vésiculaire montre que la vésicule se remplit bien, mais qu'il n'y a pas de passage par le cystique dans le cholédoque.

La cholangiographie par le cholédoque montre qu'il n'y a pas d'injection rétrograde de la V.B.P. mais un passage abondant dans le duodénum."

Le Dr MERCADIER pratique une cholécystectomie et une anastomose bilio-digestive entre l'hépatique et le jéjunum.

MACROSCOPIE : vésicule de 12 cms, contenant une bile épaisse et brúnatre. Aspect succulent de la paroi avec muqueuse granitée. Epais tissu scléreux rétrécissant la lumière cervico-cystique.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 2.708) : il existe avec évidence une prolifération épithéliale maligne de la région cervicale. Les cellules cylindriques basophiles, parfois faiblement mucipares se disposent en tubes glanduliformes inégaux tantôt courts et étroits, tantôt allongés et sinueux. Ce foyer tumoral de 1 cm de diamètre atteint la partie basse de l'infundibulum, et les éléments néoplasiques atteignent la résection cystique.





Il existe une prolifération importante endo-lymphatique, endo et périnerveuse faisant craindre une extension au niveau des voies biliaires restantes. Le stroma fibroblastique est d'importance variable suivant les zones et contient quelques îlots lymphocytaires.

EVOLUTION : le malade est revu en très bon état général en août ; mais en janvier 1958 apparaît un ictère avec amaigrissement et poussées d'angiocholite. Une splénoportographie se révèle normale. Décès en juillet 1958.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma fibroblastique, de structure glanduliforme, de la région cervico-cystique, sans lithiasse associée, accompagné d'une sténose tumorale hépatico-cholédocienne. Décès 18 mois après l'apparition de l'ictère révélateur.

#### OBSERVATION 17

Mme Ch.... Madelcine, retraitée des P et T, 70 ans, entre dans le service du Pr. CH. DEBRAY, le 19 mai 1957, pour un ictère évoluant depuis 3 mois I/2.

CLINIQUE : depuis de nombreuses années cette malade présente : des crises de cystite ; un syndrome de hernie hiatale ; un état de malaise digestif avec ballonnement abdominal, anorexie, amaigrissement (10 kgs). Des radiographies vésiculaires fin 1956 montrent une vésicule bien injectée.

En février 1957, se développent un ictère progressif indolore, invariable, une augmentation nette de l'anorexie, et bientôt une fièvre à 37°5-38°. En avril apparaît un oedème bilatéral des membres inférieurs et au début de mai une ascite.

A l'examen, on palpe un foie gros, très dur, irrégulier, surtout au niveau du lobe gauche. L'ascite est évidente.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.500.000 G.R. V.G. = 1
- Formule sanguine : 9.900 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 91 %, éosinophiles 1 %, basophiles : 3 % ; lymphocytes : 4 % ; monocytes : 1 %).
- Protidémie : 69 g/l.



- Bilan fonctionnel hépatique peu perturbé.
- Cholestérol total 4,60 g/l, estérifié 2,30 g/l ; rapport E.T. = 0,50
- Radiographies du colon et de l'estomac normales.  
Radiographie de la vésicule après opacification par voie I.V. : exclusion.
- Laparoscopie (17.5.1957) : volumineuses masses tumorales du lobe droit du foie tandis que le lobe gauche a un aspect de cholostase.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par rétention d'origine néoplasique.

INTERVENTION le 31.5.1957 (Dr. MERCADIER) "La vésicule paraît normale, sans calculs. Métastases hépatiques diffuses. Il est impossible de trouver un point de départ précis à ces lésions. Une biopsie est pratiquée."

HISTOLOGIE (Dr LAUMONIER) : la biopsie opératoire est envahie par des éléments tumoraux cubiques, clairs, disposés en travées ou en tubes arrondis, au sein d'un stroma scléreux très abondant.

EVOLUTION : l'état général s'altère de plus en plus et la malade meurt le 14 juin 1957. Autopsie (Dr MARTIN).

MACROSCOPIE : ascite de moyenne abondance. Le foie verdâtre pèse 2 kgs, et contient de nombreux nodules métastatiques. Il existe une grosse tumeur blanc-jaunâtre, occupant la région vésiculaire et envahissant le foie en éventail. Pas de lithiase vésiculaire. Nombreux nodules métastatiques disséminés dans les 2 champs pulmonaires.

HISTOLOGIE (Dr MARTIN, coupes n° 2.756) : toute la paroi vésiculaire est occupée par une prolifération tumorale maligne à la fois bourgeonnante et infiltrante. Les cellules tantôt claires, cubiques, tantôt cylindriques, basophiles sont agencées en formations glandulaires ou papillaires. Cette prolifération infiltre le parenchyme hépatique. Des tubes néoplasiques sont retrouvés dans la paroi et la lumière du cholédoque et du cystique à différents niveaux. Des nodules métastatiques occupent : le foie par ailleurs cirrhotique et romanié par des foyers d'apoplexie biliaire ; les ganglions loco-régionaux, le parenchyme pulmonaire.

CONCLUSION : Epithélioma vésiculaire typique excréto-biliaire, à cellules basophiles ou claires, de structure glan-



duliforme et papillaire, sans lithiase associée. Extension au foie. Localisations tumorales cystique et cholédocienne. Métastases ganglionnaire, hépatique, pulmonaire. Décès 4 mois I/2 après l'apparition de l'ictère révélateur.

## OBSERVATION 18

Mme B... Ida, 64 ans, hospitalisée le 8 Juillet 1957 dans le service du Pr Marcel ROUX, pour une crise douloureuse de l'hypochondre gauche.

CLINIQUE : depuis 1953, elle présente des crises douloureuses sous-costales droites post-prandiales tardives, d'abord quotidiennes puis plus espacées, déclenchées par les graisses cuites et les oeufs.

Depuis un an s'est développée une altération importante de l'état général, avec asthénie, perte de l'appétit, amaigrissement de 12 Kgs et fébricule à 37°6. Le 7 Juillet survient une douleur brutale, sous-costale et para-ombilicale gauche, à irradiations postérieures et scapulaires gauches, précédé de 2 crises d'urticaire généralisé.

La palpation révèle l'existence de 2 masses :

- l'une sous-costale droite, ferme, arrondie, nettement séparée du foie, peu douloureuse, de 5 à 6 cms de diamètre, semble correspondre à la vésicule ;
- l'autre para-médiane gauche, douloureuse, est soulevée par les battements aortiques.

La région costo-lombaire gauche est douloureuse.

## EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numérations : 4.660.000 G.R. V.G. = 0,92.
- Formule sanguine : leucocytose normale, éosinophilie à 4 %.
- Tests hépatiques normaux.
- Cholestérol total 2,65 g, estérifié 2,35 ; rapport : 0,88
- Protéïnémie - albumine : 45,6 g/l ; globulines : 38,4 g/l
- Amylasémie : 68 U. SOMOGYI.
- Radiographies : les voies biliaires ne sont pas visibles après opacification par voie orale.





DIAGNOSTIC CLINIQUE : Cholécystite

INTERVENTION le 1.8.1957 (Pr ROUX)

- la tumeur sus et para-ombilicale gauche n'est pas la queue du pancréas qui est normale et plus haut située, mais une petite masse lipomateuse épiploïque soulevée par une sinuosité de l'aorte ;

- la vésicule est tendue, de la taille d'une courgette à paroi blanche et épaisse. La voie biliaire principale est libre, mais il existe des ganglions durs dans le pédicule hépatique. Deux petites taches de bougies au niveau du foie.

Le duodénum et le pancréas sont soulevés par une masse rétro-péritonéale molle et hémorragique, infiltrante, adhérente à la veine cave inférieure, faisant corps avec le pôle supérieur du rein.

MACROSCOPIE : grosse vésicule longue de 11,5 cms, emplie d'une bouillie mastic dans laquelle sont englobés des calculs et des calculins.

HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER, coupes n° 9.235) : prolifération épithéliale maligne faite de cellules cylindriques basophiles disposées autour de cavités et le long d'axes conjonctifs, au sein d'un stroma très inflammatoire.

Le tissu tumoral infiltre la musculature et atteint la sous-séreuse où il existe de nombreuses métastases vasculaires et nerveuses. Cette tumeur est retrouvée sur les coupes intéressant le corps, l'infundibulum et le col.

EVOLUTION : la malade meurt quelques heures après l'intervention du fait d'un collapsus brutal.

AUTOPSIE :

- 1°- thrombose de l'artère pulmonaire droite
- 2°- tumeur surrénalienne bilatérale, nécrosée et hémorragique, pesant 350 g à droite et 150 g à gauche, du même type histologique que la tumeur vésiculaire dont elles représentent donc les métastases.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire à cellules basophiles, à stroma inflammatoire, de structure glandulaire et papillaire, du corps et du col de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Métastases ganglionnaires locales, hépatiques et surrénaliennes bilatérales. Décès 1 an après l'apparition d'une altération de l'état général.



## OBSERVATION 19

Mr B... Pierre, 72 ans, hospitalisé le 26 août 1957, dans le service du Pr CH. DEBRAY pour une altération de l'état général.

CLINIQUE : en février 1957 survient, brutalement, la nuit, une douleur sous-costale droite, débordant un peu sur l'épigastre, sans irradiations, à type de pesanteur et de barre, accompagnée de précordialgies. Cette crise douloureuse, sans fièvre, ni ictère cède spontanément.

Mais le malade reste fatigué, commence à maigrir et en avril 1957 s'installent une asthénie progressive et une anorexie.

Au moment de l'hospitalisation, en août, fébricule à 37°6 - 38°, subictère, et surtout énorme hépatomégalie ferme, indolore, lisse, peu mobile.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.860.000 G.R. : V.G. = 1
- Formule sanguine : 19.700 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 76 %, lymphocytes 9 % ; monocytes : 15 %)
- Protéïnémie à 71 g dont 19 g d'albumine et 52 g de globulines (alpha<sub>1</sub> : 3 g, alpha<sub>2</sub> : 10,5 g - bêta : 16 g - gamma globulines : 22,5 g)
- Tests hépatiques très perturbés : thymol : 20 U.V ; céphaline : ++++ ; Gros 1 cm3
- Cholestérol total : 2,20 g/l ; estérifié : 1,20 g/l ; Rapport E/T : 0,54

### DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère néoplasique

EVOLUTION : l'ictère devient de plus en plus foncé, l'état général s'altère profondément et le malade meurt le 13 octobre 1957. L'autopsie est pratiquée.

MACROSCOPIE : la dissection des organes de l'étage sus-néo-colique montre que la vésicule est distendue ; elle n'est pas lithiasique mais l'infundibulum et le col sont occupés par une tumeur blanchâtre végétante et infiltrante ; cette tumeur infiltre le foie, par contiguité. La voie biliaire principale n'est pas tumorale. Volumineuse adénopathie nécrotique pré-pancréatique. Le foie est gros, truffé et nodules métastatiques. Les autres viscères sont normaux.



HISTOLOGIE (Pr LAUMONIER ; coupes n° 2.880) ; les coupes faites dans la région cervico-cystique montrent l'existence d'une prolifération épithéliale maligne partiellement différenciée, faite de petites cellules cubiques basophiles, riches en monstruosité. Elles sont tantôt isolées ou vaguement groupées en travées, tantôt agencées en formations tubulaires tassées les unes contre les autres ou au contraire séparées par un stroma scléreux abondant et parfois hyalin. Ces éléments se substituent à la muqueuse, infiltrent la musculature, et se répandent dans l'aire périvésiculaire, réalisant de nombreuses images d'envahissement nerveux.

Cette tumeur envahit par contiguïté et par un processus métastatique le foie qui est par ailleurs le siège d'une cirrhose évoluée.

CONCLUSION : Epithélioma cervico-cystique de type mixte, excréto-biliaire à cellules basophiles et anaplasique à stroma variable, envahissant le foie par contiguïté et par métastases. Métastases ganglionnaires locales ; absence de lithiase. Décès 8 mois 1/2 après l'épisode douloureux initial.

#### OBSERVATION 20

Mme A... Julienne, 61 ans, hospitalisée dans le service du Pr CH. DEBRAY, le 28 janvier 1958 pour un état cachectique.

CLINIQUE : la malade présente comme seul antécédent une claudication intermittente depuis l'âge de 27 ans, d'étiologie imprécise.

Le début clinique de la maladie se situe en août 1957, où apparaissent successivement :

- une douleur de l'épigastre et de l'hypochondre droit, à irradiations postérieures, survenant presque tous les jours par crises post-prandiales de plus en plus intenses, finalement permanentes ;
- une anorexie d'abord élective pour les graisses puis globale ;
- un amaigrissement avec asthénie et fièvre à 38°

Ces symptômes se complètent en novembre par une diarrhée, une pigmentation des urines, des vomissements. L'examen clinique est négatif.





EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.380.000 G.R.
- Formule sanguine : 15.300 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 83 % ; lymphocytes : 15 % ; monocytes : 2 %)
- V.S. : 40/70
- Protéïnémie : 68 g/l avec, à l'électrophorèse, augmentation des gamma globulines.
- Cholestérol total : 3,15 g, estérifié 2,20 g/l - Rapport E/T : 0,69
- Taux de prothrombine : 65 %
- Amylasémie : 86 U S.
- Radiographie après opacification par voie orale ; vésicule peu imprégnée mais volumineuse. Cadre gastro-duodénal peu modifié.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer biliaire ou pancréatique.

EVOLUTION : hématomène mortelle le 9 février 1958...  
Autopsie.

MACROSCOPIE : 2 faits majeurs sont mis en évidence :

1°- Il existe une carcinose péritonéale diffuse infiltrant tous les feuilletts péritonéaux abdominaux et pelviens, agglutinant les anses grêles et les colons dont le décollement ouvre plusieurs poches liquidienues puriformes.

2°- Il existe une grosse masse tumorale, sous-hépatique se prolongeant le long du pédicule hépatique, du duodénum et du pylore, infiltrant le foie à partir de sa face inférieure ; cette masse est centrée sur une petite vésicule contenant une bile blanche et une dizaine de petits calculs.

Les autres viscères abdomino-pelviens et les organes intrathoraciques sont normaux.

HISTOLOGIE (Dr MARTIN, coupes n° 3.138) : les prélèvements intéressant le fond le corps et le col de la vésicule sont le siège d'une prolifération épithéliale maligne différenciée ; elle est faite de cellules cylindriques ou cubiques, basophiles et parfois muco-sécrétantes, riches en anomalies nucléaires, agencées en formations alvéolaires ou tubulaires dispersées dans un stroma scléreux.

Cette prolifération se substitue à la muqueuse, infiltre la musculuse, et constitue une épaisse gangue néoplasique périvésiculaire qui infiltre le tissu hépatique et le tissu péri-pédiculaire.



La voie biliaire principale est normale ; le foie ne présente aucune métastase en dehors de l'infiltration du lit vésiculaire ; il existe seulement une discrète stéatose centro-lobulaire. Mais le fait tout-à-fait particulier de ce cancer est l'extraordinaire diffusion péritonéale, de même structure histologique que la tumeur, vésiculaire ; le mésentère et les méso colons sont entièrement envahis et le tissu tumoral infiltre et détruit en partie la musculature des viscères, atteint la sous-muqueuse et parfois la muqueuse, provoquant de multiples ulcérations nécrotiques, superficielles mais très hémorragiques.

CONCLUSION : Epithélioma vésiculaire de type excréto-biliaire, à cellules basophiles avec légère différenciation muco-sécrétante, de structure alvéolaire et tubulaire, infiltrant le foie et le pédicule hépatique, accompagné d'une carcinose péritonéale diffuse, associé à une lithiase. Décès 7 mois après les premiers symptômes cliniques.

#### OBSERVATION 21

Mme A... Georgette, 69 ans, hospitalisée en janvier 1958, dans le service du Pr R. WORMS, pour une altération de l'état général avec douleurs thoraciques droites et dysphagie.

CLINIQUE : cette malade qui a vécu à Bucarest jusqu'en 1951 est hypertendue depuis une dizaine d'années, n'a jamais eu de troubles digestifs. Aucune grossesse. Ménopause à 48 ans.

A partir de juillet 1957 s'installent successivement une asthénie nette, un amaigrissement de 1 kg par mois malgré un appétit conservé, des brûlures épigastriques et enfin une dysphagie sans vomissements.

Vers le 15 décembre survient une douleur dorsale qui contourne le flanc droit et se localise enfin à la partie antérieure de la 10ème côte droite, sans irradier ; d'abord légère et calmée par l'aspirine, elle devient très violente, comparée à un "déchirement des tissus", permanente, augmentée par le décubitus latéral droit, non influencée par la respiration ni par l'alimentation, toujours localisée sous la 10ème côte droite, accompagnée seulement d'un arrêt oesophagien du bol alimentaire, de pesanteur épigastrique, et parfois de douleurs dans l'hypochondre gauche. En même temps que s'intensifie cette douleur, apparaissent de l'anorexie et des épisodes alternés de constipation et de diarrhée.



En février 1958, la malade est pâle, fébrile à 38° avec des oedèmes malléolaires. Le foie est augmenté de volume, dur, douloureux, irrégulier, comblant le creux épigastrique. La rate n'est pas palpable. Il existe de plus une chute tensionnelle importante et durable et un syndrome pleurétique de la base droite.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer gastrique ou oesophagien avec métastases hépatiques. Possibilité d'une amibiase hépatique.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.580.000 G.R. le 27 janvier, et 2.420.000 G.R. le 12 février.
- Formule sanguine : 23.600 G.B. le 27 janvier et 29.400 le 12 février avec polynucléose neutrophile à 80 % et petite éosinophilie à 1 puis 5 %.
- Bilan hépatique : thymol 38 U ; KUNKEL 84 U ; GROS 1,5 ; taux de prothrombine 50 % ; cholestérol total : 1,15 g/l avec des traces de cholestérol estérifié. Présence de sels et de pigments biliaires dans les urines.
- Protéïnémie à 62 g/l ; Rapport  $\frac{S}{G} = 0,85$
- Radiographies gastriques ; pas de lésions organiques.
- Examen du liquide pleural : 16 g/l d'albumine. Formule cytologique : polynucléaires neutrophiles : 15 %, lymphocytes : 60 % ; cellules mésothéliales : 25 % ; quelques G.R.

EVOLUTION : malgré le traitement antibiotique et hormonal l'asthénie reste intense, de même que l'anorexie ; la fièvre persiste entre 38° et 39° ; la diarrhée suit toute prise d'aliments. Seule la douleur s'atténue et se localise dans l'hypochondre gauche.

Décès le 13 février 1958. Autopsie.

MACROSCOPIE : ascite modérée. Enorme foie occupant la moitié de l'abdomen, de couleur rousse, parsemé de nodules métastatiques blanchâtres. Thrombose des branches terminales de la veine porte.

La vésicule est emplie de calculs friables et sa paroi, dure et épaisse, est suspecte d'atteinte néoplasique.

Le pédicule hépatique est difficile à disséquer car il existe de nombreuses adhérences et de multiples adénopathies dures manifestement néoplasiques. Le grêle contient des matières hémorragiques. Les autres organes abdomino-pelviens sont normaux.

Il existe une pleurésie droite, mais le parenchyme pulmonaire est macroscopiquement normal.





HISTOLOGIE (Dr MARTIN ; coupes n° 12.786) : toutes les coupes intéressant la vésicule biliaire sont occupées par une prolifération épithéliale maligne indifférenciée : elle est faite de grandes cellules de formes variables, polyédriques cubiques ou cylindriques, à cytoplasme éosinophile, très riches en monstruosités nucléaires. Elles sont tassées les unes contre les autres, ébauchent parfois une structure papillaire ou alvéolaire ; cette prolifération envahit toute l'épaisseur de la paroi du corps vésiculaire dont on ne reconnaît plus que quelques fibres musculaires.

Les nombreuses métastases hépatiques ont la même structure de même que les éléments tumoraux qui infiltrent le tissu conjonctif et envahit les troncs nerveux et les ganglions du pédicule hépatique.

Les métastases pulmonaires, diffuses, réalisent le plus souvent une lymphangite cancéreuse ; parfois les cellules tumorales tapissent les alvéoles pulmonaires en se substituant à l'endothélium.

CONCLUSION : Epithélioma atypique à cellules éosinophiles, à stroma grêle, de structure papillaire ou alvéolaire, du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Extension péri-pédiculaire. Métastases hépatiques et pulmonaires. Décès 6 mois après l'apparition des premiers symptômes cliniques.

#### OBSERVATION 22

Mme G... Alice, 62 ans, admise en février 1958 à l'hospice Général de Rouen, dans le service du Pr. P.JOUANNEAU pour des douleurs de l'hypochondre droit.

CLINIQUE : Aucun antécédent pathologique en dehors de douleurs rhumatismales depuis 10 ans ; 1 grossesse - Ménopause à 48 ans.

Au début de janvier 1958, syndrome pseudo-grippal, avec fièvre à 38°, asthénie, douleurs diffuses durant une quinzaine de jours. Surviennent alors des douleurs de l'hypochondre droit très intenses, à type de crampes, à irradiations dorso-lombaires, calmées par la station assise, évoluant par crises brutales. L'asthénie persiste ; il existe une anorexie globale, avec nausées, mais sans vomissements. Au cours de l'hospitalisation les crises douloureuses se répètent, la malade maigrit, reste fébrile à 38°. L'hépatomégalie douloureuse se précise et sur l'abdomen, d'abord tendu, se développe une circulation



collatérale en même temps qu'apparaissent une ascite, des œdèmes mous des membres inférieurs, des hématomes multiples et un ictère franc généralisé.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.800.000 G.R.
- Formule sanguine : 14.000 B.B. (polynucléaires neutrophiles : 89 %, éosinophiles 3 %)
- V.S. : 33/70/111
- Bilan hépatique normal sauf taux de prothrombine à 70 %
- Phosphatases alcalines : 16 U.B.
- Protéïnémie : 63 g/l
- Bilirubine directe : 30 mg/l : indirecte 12 mg/l
- Radiographies : vésicule calculeuse marquant son empreinte sur le bulbe duodénal.
- Ponction biopsie du foie : le fragment tissulaire est dissocié par des cellules cylindriques basophiles, riches en mitoses, disposées en tubes inégaux.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer secondaire du foie. Cancer primitif indéterminé.

EVOLUTION : décès le 26 mars 1958. Autopsie (Dr. TAYOT)

MACROSCOPIE : petite ascite hémorragique. Grosses adénopathies le long du pédicule hépatique et de l'aorte abdominale.

La vésicule biliaire, hypervascularisée, contient une substance nécrotique blanchâtre et deux calculs de 1 cm de diamètre ; sa paroi est mince et dure. Le col dont la paroi est infiltrée est obstrué par des formations papillaires blanchâtres. Sur le cystique, nettement séparée de la localisation cervicale, existe une zone sténosée sur une longueur de 1 cm par du tissu tumoral.

Le foie (4.800 g) est truffé de nodules blanchâtres de 1 à 10 cms de diamètre.

La surrénale droite contient une petite métastase de 5 mms. Volumineux kystes ovariens.

Dans le thorax : granulations pleurales lobaires inférieures gauches avec parfois aspect de réseau blanchâtre ; lésions nodulaires du sommet droit : adénopathie hilare gauche.



HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 1.875) : sur les coupes intéressant les voies biliaires on met en évidence une prolifération épithéliale maligne très différenciée : elle est faite de cellules cylindriques, basophiles, très riches en monstruosités nucléaires, disposées en un seul rang autour de tubes glanduliformes inégaux, tassés les uns contre les autres, séparés par un stroma fibroblastique et remaniés par de nombreux foyers de nécrose ; en surface la tumeur à une structure franchement papillaire.

Cette tumeur a partout le même aspect.

1°- Elle occupe la région cervico-cystique et une partie de l'infundibulum et du corps vésiculaire où la tumeur, de structure villeuse, se continue par une paroi scléreuse revêtue par une muqueuse atrophique.

2°- Elle infiltre toute la paroi de la région cervico-cystique dont les vaisseaux et les nerfs sont envahis, et engaine le cystique dont la muqueuse n'est pas modifiée.

3°- Cette infiltration néoplasique à la fois du tissu conjonctif, des vaisseaux, des nerfs et des éléments ganglionnaires se prolonge le long de toutes les voies biliaires extra et intra-hépatiques, sauf au niveau du bas-cholédoque et se prolonge également le long du pédicule splénique.

4°- Au niveau du cholédoque moyen, la muqueuse dessine des végétations néoplasiques pouvant traduire un second foyer tumoral.

5°- Les métastases ont la même structure histologique.

Dans le foie la prolifération tumorale montre des connexions tout-à-fait nettes avec les voies biliaires et est très souvent contrée sur des amas de bile ; cet aspect peut évoquer tout autant des métastases systématisées au niveau des espaces portes qu'une cancérisation diffuse des voies biliaires intra-hépatiques. Par ailleurs le foie est remanié par une stéatose importante, non systématisée et par une nécrose centrolobulaire avec thrombi biliaires et même apoplexies biliaires.

Dans les poumons les foyers tumoraux sont retrouvés surtout le long des axes broncho-vasculaires, mais également sous forme d'embolies artérielles et veineuses, de foyers dans les parois vasculaires et sous forme d'un revêtement néoplasique des alvéoles.

La plèvre est sillonnée par une véritable lymphangite cancéreuse et le ganglion hilair est presque entièrement envahi.

Les métastases intra et péri-surrénaliennes et la métastase ovarienne sont également parfaitement différenciées.





CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma fibroblastique, de structure glanduliforme et papillaire, du col et du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Extension le long de l'ensemble de l'arbre biliaire, posant le problème d'une cancérisation diffuse. Métastases hépatiques, ganglionnaires locales, surrénaliennes, ovariennes et pleuro-pulmonaires. Décès 3 mois après un syndrome pseudo-grippal révélateur.

#### OBSERVATION 23

Melle B... Germaine, 61 ans, hospitalisée le 3.7.1958, dans le service du Pr CH. DEBRAY, pour tumeur de l'hypochondre droit, découverte fortuitement 2 mois auparavant.

CLINIQUE : Il s'agit d'une tumeur de 6 cms de diamètre située au-dessous à et à droite de l'ombilic, à grand axe transversal, bien limitée en bas, ferme, régulière, indolente, mate à la percussion, ne donnant pas de contact lombaire, variable d'un jour à l'autre.

Il s'y associe une gêne douloureuse lombaire droite permanente, de l'asthénie, des troubles neurologiques avec coliques abdominales et diarrhée, et surtout un amaigrissement (10 kgs en 1 an) malgré un appétit conservé. Pas de fièvre. Foie normal.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.750.000 G.R. ; V.G. = 1
- Formule sanguine : 8.100 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 64 %, éosinophiles 4 % ; lymphocytes : 28 % ; monocytes : 4 %).
- V.S. : 32/57
- Radiologiquement, la vésicule est exclue, à la cholangiographie par voie orale mais elle comprime la partie interne de l'angle colique droit. Radiographies gastro-duodénales normales.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : Hydrocholécystite



INTERVENTION le 25.7.1958 (Dr. PIRONNEAU) : vésicule tendue prête à se rompre, avec péricholécystie. L'isolement de cette vésicule vers le collet, montre au niveau de cette région un envahissement néoplasique sténosant prenant tout le pédicule hépatique.

Il existe également une région néoplasique au niveau de la vésicule, à 5 cms de la première. L'exérèse de la masse héoplasique est impossible car les lésions n'intéressent pas que les voies biliaires mais englobent également la veine porte et l'artère hépatique... Cholécystectomie par section transversale au ras du cholédoque. Le cholédoque, dans son segment supra-tumoral, est dilaté, et il est probable que les signes de rétention biliaire n'auraient pas tardé à apparaître. Mise en place d'un drain de CHAMPEAU afin d'éviter les inconvénients de sténose de la voie biliaire principale. La branche supérieure se dirige vers le hile ; la branche inférieure traverse la tumeur et passe dans le bas-cholédoque pour se terminer dans le duodénum. Biopsie hépatique à distance de la lésion.

CYTO-DIAGNOSTIC : sur le contenu liquidien de la vésicule : aucune hématie ; aucun élément cellulaire suspect.

MACROSCOPIE : vésicule hyperhémiee, en crochet, de 13 cms de long, ferme, blanc jaunâtre, contenant une bile grisâtre et plusieurs calculs tantôt polyédriques, jaunâtres, de 5 à 10 mms de diamètre, tantôt aplatis en "écailles de poisson" blancs ou jaunâtres. L'ensemble de la paroi est irrégulièrement épaissie ; la lumière vésiculaire est barrée par 2 grands replis valvulaires qui délimitent 3 loges ; la loge médiane a un revêtement muqueux légèrement bourgeonnant alors que le reste de la muqueuse est à peu près normal.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 3.556) ; les prélèvements effectués à divers niveaux sont tous envahis par une prolifération épithéliale maligne qui varie selon les zones tant par sa structure que par ses caractères topographiques et invasifs.

D'une part on rencontre un petit nombre de formations tubulées ou alvéolaires à revêtement cylindrique basophile assez régulier, riche cependant en irrégularités nucléaires. Ces tubes néoplasiques isolés ou groupés par trois ou quatre, infiltrent les différents plans de la vésicule sans dépasser la séreuse. On les retrouve surtout dans la région du col et de l'infundibulum et en faible abondance dans la paroi du corps.

D'autre part, au niveau de la paroi de la poche intermédiaire, on trouve des boyaux de grandes cellules polyédriques claires à agencement épidermoïde et à maturation kératologique intense formant de volumineux globes cornés. Cet épithélioma spino-cellulaire s'étend sur une large surface, et se





continue sur ses bords avec une muqueuse malpighienne parfaitement différenciée de structure régulière et recouverte d'épaisses squames kératosiques qui sont vraisemblablement à l'origine des concrétions lithiasiques feuilletées. Au niveau de cette poche, la paroi est infiltrée par ces 2 types tumoraux qui sont soit en contact soit intriqués. Sur les autres prélèvements, on ne trouve pas d'infiltration pariétale mais par contre, sur toute l'étendue du fond vésiculaire la muqueuse normale est remplacée par une couche unie ou bistratifiée de cellules cylindriques basophiles monstrueuses manifestement malignes et donnant un aspect d'épithélioma en surface.

On ne retrouve de la muqueuse normale qu'au niveau de la poche intermédiaire avec de place en place de petits îlots de métaplasie débutante. Il est à noter que la paroi vésiculaire, envahie ou non, ne contient que quelques minces reliquats musculaires étirés au sein d'un tissu scléreux riche en fibroblastes et en petits îlots inflammatoires lympho-plasmocytaires. La bande de tissu hépatique attenante est remaniée par un infiltrat inflammatoire des espaces portes mais sans cirrhose ni signes de stase biliaire. Cet épithélioma est donc remarquable par son étendue en surface, par la relative discrétion de l'infiltration pariétale et surtout par son polymorphisme structural très net.

EVOLUTION : l'asthénie et l'amaigrissement augmentent et au 3ème mois, l'apparition d'un écoulement par la plaie opératoire associé à un ictère, fait décider une 2ème intervention, malgré l'état général effroyable de la malade.

DEUXIEME INTERVENTION (Dr. PIRONNEAU) : adhérences néoplasiques pariétales rendant la pénétration difficile. La masse tumorale du pédicule hépatique a considérablement augmenté de volume. On tente une intervention type LONGMIRE après incision du lobe gauche du foie au bistouri électrique. On trouve un canal biliaire légèrement dilaté que l'on cathétérise partiellement. L'état général de la malade ne permet pas de prolonger l'intervention.

La présence de bile sur la tranche nous fait espérer une dérivation possible après avoir fait une anastomose en Y sur la première anse grêle. On abouche le bout sur la tranche de section hépatique. Résection hépatique minime pour biopsie.

BIOPSIE HEPATIQUE : image typique de rétention biliaire ; le pigment s'accumule à la fois dans les cellules parenchymateuses, dans les capillicules et dans certains canaux principaux. On note de petits îlots d'apoplexie biliaire. En même temps,





les espaces portes s'épaississent et une infiltration interstitielle lympho-plasmocytaire et histiocytaire se produit autour des éléments du pédicule de chaque espace. C'est une réaction biliaire, avec ébauche de cirrhose biliaire. Aucun élément néoplasique ne figure dans le territoire examiné.

La fistule persiste, la fièvre s'accroît et la malade meurt le 21 novembre 1958. Pas d'autopsie.

CONCLUSION : Epithélioma mixte, typique, excréto-biliaire à cellules basophiles et stroma grêle, de structure tubulaire ou alvéolaire, et métaplasique épidermoïde différencié mature. Epithélioma du corps et du col de la vésicule biliaire peut être responsable de la lithiase associée. Extension à tous les éléments du pédicule hépatique. Décès 7 mois après l'apparition d'une tumeur de l'hypochondre droit.

#### OBSERVATION 24

Mr R... Maurice, 75 ans, hospitalisé dans le service du Pr. Marcel ROUX, en octobre 1958, pour un ictère à rechute.

CLINIQUE : ce malade a un long passé digestif marqué par une intolérance aux graisses avec vomissements, une alternance de diarrhée et de constipation, et depuis l'âge de 50 ans, des douleurs de l'hypochondre droit, survenant 4 heures après les repas, sans périodicité, à irradiation en ceinture.

En mars 1958, la symptomatologie se modifie : les douleurs de l'hypochondre droit s'accompagnent de fièvre, puis d'un ictère qui dure quelques jours. Enfin s'installent une asthénie et un amaigrissement. Un épisode identique survient en juillet 1958, qui justifie l'hospitalisation. L'examen somatique est négatif.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.360.000 G.R. - V.G. = 1
- Formule sanguine : 4.600 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 72 % ; éosinophiles : 3 % ; lymphocytes : 18 % ; monocytes : 8 %).
- Protéïnémie : 74 g/l dont 46 g d'albumine, 28 g de globuline ; Rapport : 1,6



- Bilan hépatique partiellement perturbé avec HANGER ++ et taux de prothrombine à 60 %.
- Cholécystographie par voie orale : la vésicule est exclue.

DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE : cholécystite lithiasique et angiocholite.

INTERVENTION le 16.10.1958 (Pr. ROUX) : vésicule volumineuse, tendue, de coloration vineuse. Il existe un noyau dur, en arrière du col, sur la face inférieure du lobe droit du foie. Comme la vésicule n'offre aucune prise, on commence par la ponctionner ; elle contient des débris sphacéliques provenant certainement de la nécrose d'un épithélioma papillaire intravésiculaire. On agrandit la brèche et on enlève une grande quantité de bourgeons néoplasiques. La voie biliaire principale est noyée dans une nappe de cellulite pédiculaire d'allure inflammatoire. A la face postérieure du cholédoque, volumineux ganglion de coloration vineuse, prélevé isolément. Le cystique est noyé dans une gangue de lymphangite cancéreuse. Cholécystectomie avec 1 cm de tissu hépatique. Il existe des bourgeons néoplasiques dans le cystique qui est volumineux ; ces bourgeons sont électrocoagulés.

BIOPSIE EXTEMPORANEE : (Dr. ROUJEAU) : épithélioma vésiculaire à cellules claires.

MACROSCOPIE : volumineuse tumeur occupant la face supérieure de la vésicule, irrégulière, bosselée, infiltrant la parenchyme hépatique.

HISTOLOGIE : (Pr. LAUMONIER, coupes n° 12.416) : la tumeur est faite de cellules cylindriques à cytoplasme clair, riches en monstruosité nucléaires. Elles sont agencées en tubes irréguliers et végétants, au sein d'un stroma fibroblastique ; elles infiltrant toute la paroi et envahissent le tissu hépatique. En surface la tumeur est faite de multiples végétations tassées les unes contre les autres et polystratifiées ; l'épithélium vésiculaire normal se continue avec la tumeur par des franges de plus en plus saillantes. Cette prolifération, remaniée par de nombreux foyers de nécrose, est retrouvée au niveau de la muqueuse cervicale. Dans le ganglion hilair existent également de petits groupes de cellules néoplasiques. En dehors des métastases le foie est le siège d'une portite inflammatoire.

EVOLUTION : la malade quitte le service le 30 octobre et meurt quelques semaines plus tard.



CONCLUSION : épithélioma du corps et du col vésiculaire, typique excréto-biliaire à cellules claires, à stroma fibroblastique, de structure tubulo papillaire, sans lithiasse. Extension au foie et au pédicule hépatique. Métastases ganglionnaires locales. Décès 9 mois après le début des signes cliniques.

#### OBSERVATION 25

---

Mme L... Louise, 48 ans, consulte le Dr. LESIEUR en décembre 1958 pour un ictère.

CLINIQUE : cette malade qui présentait depuis plusieurs années des crises de coliques hépatiques a vu apparaître il y a trois semaines un ictère de type rétentionnel.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par lithiasse cholédocienne.

INTERVENTION : le 8.12.1958 (Dr. LESIEUR) : le foie est volumineux, bosselé et farci de masses nécrotiques. La vésicule est bourrée de calculs mais dans le lit vésiculaire existent des nodules blanchâtres et durs, réalisant l'aspect d'un calculo-cancer. Le cholédoque est perméable.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 12.813) : le large fragment vésiculaire prélevé contient des cellules très riches en monstruosité nucléaires, agencées en formations tubulaires ou trabéculaires dans un stroma scléreux. Il s'agit d'un épithélioma de type excréto-biliaire dont l'origine vésiculaire est probable, et en accord avec les constatations per-opératoires.

EVOLUTION : décès le 4ème jour après l'intervention.

CONCLUSION : épithélioma excréto-biliaire développé sur une vésicule lithiasique, avec métastases hépatiques, révélé par un ictère apparu 3 semaines avant l'intervention.





## OBSERVATION 26

Mr N... Charles, 63 ans, hospitalisé dans le service du Pr. CH. DEBRAY le 5 mai 1959 pour un ictère.

CLINIQUE : depuis une crise douloureuse de l'hypochondre droit durant une journée, sans ictère, en 1955, persiste un endolorissement de cette région.

Au début de mars 1959, surviennent une asthénie intense, des douleurs sous-costales droites, peu intenses mais permanentes, et 15 jours plus tard un ictère rapidement installé, avec fièvre à 38° et anorexie.

La corticothérapie n'entraîne aucune amélioration : l'ictère persiste, la fièvre oscille entre 38° et 39°5 et le foie augmente rapidement de volume. Il est palpé un nodule dur, sensible, sous-costal droit.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Bilan fonctionnel hépatique normal sauf taux de prothrombine à 70 %.
- Bilirubine : 110 mg/l, cholestérolémie : 3,20 g/l, phosphatases alcalines : 24 U.B.
- Laparoscopie : (Dr. PAOLAGGI) : foie de cholostase ; vésicule énorme, tendue, épaissie, blanchâtre, très vascularisée. Pas d'ascite.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer de la vésicule biliaire.

INTERVENTION CHIRURGICALE : le 21.5.1959 (Dr. MERCADIER) : gros foie de cholostase et d'allure cirrhotique. La vésicule distendue contient une bile blanche ; le collet est infiltré et cette infiltration s'étend sur le cystique et la région hépato-cholédocienne... On pratique une cholécystectomie et une résection de la partie moyenne de la voie biliaire principale... Anastomose hépato-jéjunale. L'hémostase est très difficile.

MACROSCOPIE : vésicule volumineuse de 14 cms de long, non lithiasique, à parois blanchâtres. Tumeur cervico-cystique bourgeonnante sténosant la lumière et infiltrant la paroi qui atteint 7 mm à 1 cm d'épaisseur.

HISTOLOGIE (coupes n° 4.272) : cette tumeur cervico-cystique est très polymorphe. Elle est faite tantôt de cellules cubiques basophiles formant des tubes réguliers ou des travées, tantôt de cellules cylindriques tassées les unes contre les



autres, formant de longues végétations ramifiées qui combleront la lumière cystique. Tantôt et le plus souvent il s'agit de cellules polyédriques claires ou éosinophiles, à structure trabéculaire ou alvéolaires, de type épidermoïdes avec des ébauches de globes cornés. En d'autres endroits s'amorce une sécrétion de mucus. Le stroma est pauvre et très scléreux, avec quelques plages d'oedème et d'hémorragie. La tumeur infiltre toute la paroi jusqu'à la séreuse, envahit les éléments vasculo-nerveux et ganglionnaires du hile.

La paroi du corps vésiculaire, revêtue par une muqueuse atrophique est épaissie et scléreuse mais indemne d'éléments néoplasiques.

EVOLUTION : décès le 25 mai 1959.

AUTOPSIE : hémopéritoine par hémorragie en nappe du lit vésiculaire. Pas d'autres anomalies macroscopiques qu'un foie de cholostase pesant 1 kg 800 avec infiltration d'aspect tumoral du pédicel hépatique.

CONCLUSION : Epithélioma cervico-cystique du type mixte : typique excréto-biliaire à cellules basophiles ou muco-sécrétantes et métaphasique épidermoïde, à stroma peu abondant, sans lithiase associée. Extension au pédicule hépatique. Décès 2 mois 1/2 après l'apparition des premiers symptômes cliniques.

#### OBSERVATION 27

Mme H... Gabrielle, 65 ans, consulte le Dr DOUAY le 16 mai 1959 pour des douleurs sous-hépatiques.

CLINIQUE : existence depuis 6 mois environ de douleurs sourdes mais continues de l'hypochondre droit, sans aucun signe d'accompagnement. La palpation reconnaît une grosse masse vésiculaire tendue, mobile, douloureuse.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération normale.
- Formule sanguine : 4.100 G.B.
- Radiographies sans préparation : volumineux calcul solitaire se projetant dans l'aire vésiculaire.



DIAGNOSTIC CLINIQUE : pérocholécystite ?

INTERVENTION le 22.5.1959 (Dr. DOUAY) : vésicule moulée sur un énorme calcul, adhérente au foie, au colon, au duodénum. Il faut enlever un fragment hépatique qui est cartonné et c'est cet aspect qui rend le diagnostic suspect et conduit à un examen histologique. Le pédicule est épais et contient en arrière de gros ganglions.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 14.223) : la paroi vésiculaire est réduite à une coque scléreuse dans laquelle on observe les éléments d'une prolifération tumorale maligne différenciée. Il s'agit de cellules cylindriques, basophiles, agencées en formations tubulaires ; le fragment hépatique est envahi par les mêmes éléments tumoraux.

EVOLUTION : décès par coma hépatique 4 mois après l'intervention.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire à cellules basophiles du corps de la vésicule, infiltrant le foie et le pédicule hépatique, accompagné d'adénopathies régionales, associé à une cholecystite lithiasique. Décès 10 mois après le début clinique.

OBSERVATION 28

Mme P... Catherine 50 ans, hospitalisée le 27 juillet 1959 au Centre Hospitalier de Dieppe, en vue d'une cholécystectomie.

CLINIQUE : en effet, malgré un traitement antibiotique, persistance de douleurs sous-costales droites et de fièvre récemment apparues, en même temps qu'une masse dure, douloureuse sous-hépatique.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite avec plastron.

INTERVENTION le 26.9.1959 (Dr DOUAY) : bloc dur, englobant la vésicule et le bord inférieur du foie. En libérant, on trouve une poche de pus qui est la vésicule, sans calculs. Pédicule intact, souple, sans ganglions. On ne peut pas faire d'exérèse, on fait seulement une biopsie de la vésicule et du foie.





HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 23.675) : la paroi de la vésicule est constituée entièrement par un tissu tumoral qui s'est substitué à la muqueuse a infiltré toute la paroi et atteint la sous-séreuse. Cette prolifération tumorale morcellée par des travées scléreuses épaisses est faite de grandes cellules claires ou éosinophiles, à gros noyaux monstrueux, réunis en amas parfois centrés sur des blocs de kératine, subissant une différenciation para-kératosique. Il s'agit d'un épithélioma vésiculaire métaplasique épidermoïde étendu au foie.

EVOLUTION : décès 6 mois après l'intervention.

CONCLUSION : Epithélioma métaplasique épidermoïde du corps de la vésicule, infiltrant le lit hépatique, développé en l'absence de lithiase, à l'origine d'un pyocholécyste. Décès 6 mois I/2 après l'épisode aigu révélateur.

#### OBSERVATION 29

Mme L... Marie-Thérèse, 59 ans, consulte le Dr. P. SESBOUE en septembre 1959, pour un ictère douloureux et fébrile.

CLINIQUE : aucun passé pathologique. La maladie évolue depuis 6 semaines ; elle a débuté par une crise typique de colique hépatique, suivie d'un ictère progressif, permanent et fébrile, accompagné d'hémorragies gingivales et d'hématurie.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.760.000 G.R. - Bilan hépatique normal.
- Taux de prothrombine : 83 % - Cholestérol total : 6 g/l ;  
estérifié : 3 g/l

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère néoplasique par cancer pancréatique ; lithiase cependant possible.

INTERVENTION (Dr SESBOUE) : la vésicule est tendue et dure, contient une bile peu colorée et de la mucine. A l'ouverture, nombreux calculs à facettes. L'exploration met en évidence :

- un aspect néoplasique de toute région infundibulaire avec propagation au tissu hépatique avoisinant ;
- une rétraction de la portion sous-hépatique du pédicule hépatique où l'on constate une coulée dure, pierreuse d'aspect néoplasique ;



- des nodules et une infiltration le long de l'artère hépatique jusque dans la région coeliaque ;
- l'intégrité à la palpation du bloc duodéno-pancréatique ;
- une cholangiographie par la vésicule ne permet pas d'injecter la voie biliaire principale ;

Devant l'impossibilité d'intervenir, même à titre palliatif, on place une lame, une mèche et on referme la paroi aux lins.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 15.260) : la paroi vésiculaire revêtue de tissu nécrotico-hémorragique est occupée par des cellules tumorales cubiques ou cylindro-cubiques, claires ou basophiles, disposées en tubes irréguliers parfois distendus par du mucus ; le stroma est assez abondant généralement fibreux, mucoïde par endroits. Une métastase identique est retrouvée sur la biopsie hépatique qui montre également l'existence d'une infiltration inflammatoire des espaces portes et de nombreux thrombi biliaires.

CONCLUSION : Epithélioma vésiculaire typique excréto-biliaire à cellules claires ou basophiles, à stroma abondant, de structure glanduliforme, du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Extension au foie et au pédicule hépatique. Décès 2 mois 1/2 après la crise douloureuse révélatrice.

#### OBSERVATION 30

Mme P... 61 ans, hospitalisée en février 1960, à l'Hospice Général de Rouen dans le service du Dr. GEFFROY, pour un ictère.

CLINIQUE : aucun antécédent pathologique notable.

En décembre 1959 apparaissent des douleurs de l'épigastre et de l'hypochondre droit, irradiant en ceinture, permanentes, avec exacerbations d'une heure environ, sans horaire, sans rapport avec les repas ni le type d'alimentation. En même temps apparaissent et s'intensifient progressivement de l'asthénie, un amaigrissement, et des troubles du transit intestinal (éructations, diarrhée, constipation).

Précédé d'une augmentation de ces syndrômes, de frissons, de fièvre à 38° et de prurit, survient le 26 janvier 1960 un ictère généralisé.



Il existe une hépatomégalie importante, sans splénomégalie ni circulation collatérale ; la palpation découvre une masse dépressible de la région vésiculaire et réveille une douleur diffuse à maximum péri-ombilical.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération et formule sanguine normales - Bilan fonctionnel hépatique normal.
- Cholestérol total : 5,08 g/l, estérifié 2,35 g/l. Rapport E/T - 0,46
- Phosphatases alcalines : 10,5 U.B.
- Protéïnémie : 82 g/l avec rapport S/G = 1
- Radiographies gastro-duodénales : empreinte constante, cupuliforme, sur le bord droit de l'antre et du bulbe.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par cancer du pancréas

INTERVENTION le 13.2.1960 (Dr JOUANNEAU) : médiane sus-ombilicale. Epithélioma secondaire du foie. Fermeture en deux plans.

EVOLUTION : après l'intervention l'ictère diminue d'intensité mais l'anorexie et l'asthénie persistent de même que les douleurs. La malade maigrit de 6 kgs en 1 mois. L'apparition d'un syndrome pleural gauche justifie une nouvelle hospitalisation en mars.

De nouveaux examens complémentaires montrent :

- une diminution du cholestérol total à 2,98 g/l et estérifié à 1,76 g/l ;
- la conservation de tests hépatiques normaux avec taux de prothrombine à 100 % ;
- des modifications persistantes de la protéïnémie après hypergamma globulinémie ;
- phosphatases alcalines : 34 U.B., acides : 14,8 U.B.
- transaminases S G O T : 110 et S G P T : 70
- le liquide pleural contient 45,8 g/L de protides et a une formule mixte.

Décès le 28 novembre 1960 : Autopsie (Dr. HEMET)





MACROSCOPIE : la région vésiculaire est occupée par une tumeur de la taille d'un poing, dur, blanchâtre et rétractée sur le hile hépatique ; elle est centrée sur le corps et le col de la vésicule dont elle paraît provenir ; la vésicule, bosselée, est pleine de calculs fixés entre eux par une masse végétante nécrotique. Le cholédoque de 15 mm de diamètre, contient une bile blanche et épaisse et de nombreux calculs ; la lithiase se prolonge sur tout l'arbre biliaire extra et intra-hépatique. Métastases hépatiques, spléniques et pulmonaires. Il existe de plus une lithiase urétérale droite avec hydronéphrose sus-jacente.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 2.484) : prolifération épithéliale maligne polymorphe constituée le plus souvent par des cellules cubiques claires ou basophiles, agencées en tubes irréguliers et unistratifiés et par des cellules mucipares arrondies isolées ou en amas ; tantôt elle est faite de petites cellules claires ou basophiles, disposées en amas, en travées ou en formations papillaires. Le stroma est peu abondant, oedémateux et parfois nécrosé. Ce tissu tumoral épaissit et infiltre la totalité de la paroi, envahit les vaisseaux et les nerfs de la sous-séreuse ainsi que l'atmosphère péri-vésiculaire. L'infiltration tumorale se continue essentiellement sous la forme d'une atteinte néoplasique nerveuse et péri-nerveuse, tout le long du pédicule hépatique, et jusque dans le tissu péri-duodénal. Les métastases hépatiques se font sous forme de volumineux nodules et de petits amas cellulaires dans les espaces portes ; les métastases pulmonaires sont surtout de type colloïde, tandis que les métastases de la corticale du rein (15 mm de diamètre) et du myocarde (5/2mm) sont surtout de type papillaire à cellules sombres.

En dehors des atteintes tumorales, le foie est le siège d'une portite inflammatoire et d'une nécrose centrolobulaire avec présence de nombreux thrombi-biliaires. Le pancréas est lobulé par d'épaisses travées scléreuses.

CONCLUSION : Epithélioma vésiculaire polymorphe, excréto-biliaire typique à cellules claires et basophiles, colloïde et atypique, à stroma grêle, localement infiltrant, avec métastases hépatiques, rénales, pulmonaires et myocardiques, associé à une lithiase de tout l'arbre biliaire. Décès 11 mois 1/2 après les premiers symptômes.



### OBSERVATION 31

Mme E... Henriette, 63 ans, hospitalisée dans le service du Pr M. ROUX, en mars 1960, pour un ictère fébrile évoluant depuis 3 semaines.

CLINIQUE : le début de la maladie a été brutal en novembre 1959, marqué par une poussée d'angiocholite de type pseudo-palustre, précédé d'un épisode grippal; le tableau clinique se complète rapidement :

- en décembre 1959, apparaît une douleur épigastrique continue, à type de crampes, avec nausée et vomissements, non influencée par l'alimentation ;

- depuis janvier 1960, la température dessine de grandes oscillations à 39° - 40° avec frissons ;

- en février 1960 apparaît un ictère qui devient de plus en plus foncé, avec hépatomégalie ;

- au début de mars, l'ictère décroît, la fièvre disparaît, les douleurs diminuent, mais on palpe dans la région vésiculaire une masse piriforme tendue et douloureuse.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.540.000 G.R. - V.G. = 1

- Formule sanguine : 19.000 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 90 %)

- Protéïnémie : 71 g/l dont 34 g d'albumine ; hypergamma globulinémie. Urée : 1,6 g/l ;

- Bilan fonctionnel hépatique : Mac LAGAN : 20 U.V. - HANGER ++ ; GROS 1,3

- Cholestérol total 1,85 g/l ; estérifié 0,65 g/l - Rapport E/T = 0,34

- Hémoculture positive aux colibacilles

- Radiographie sans préparation : multiples petits calculs se projetant dans l'aire vésiculaire.

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite avec angiocholite

INTERVENTION le 15.3.1960 (Pr. ROUX) : il existe un bloc sous-hépatique extrêmement dur, correspondant à la région de la vésicule. Au cours des manoeuvres de dégagement de ce bloc adhérentiel, la cavité vésiculaire se trouve ouverte, ce qui donne issue à une quantité importante de petits calculs en grains de poivre. Le pédicule est noyé dans une coulée infiltrée probablement néoplasique. Prélèvement d'un fragment



vésiculaire pour examen histologique. La cholangiographie transhépatique directe montre une rétro-dilatation importante de tout l'arbre biliaire intra-hépatique et un obstacle sous-hilaire que la diodone injectée à la seringue ne parvient pas à franchir. Dilatation sacciforme des voies biliaires intra-hépatiques.

Opération de DOGLIOTTI. Anastomose d'un canal biliaire de la taille du petit doigt à la petite courbure gastrique, sur sonde montée à la WOELKER.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 4.983) : le fragment vésiculaire est entièrement envahi par des cellules cylindriques à cytoplasme clair et parfois mucipare, disposées en formations glanduliformes végétantes et en formations papillaires au sein d'un stroma oedémateux.

Le fragment hépatique présente des lésions de rétention avec foyer d'apoplexie biliaire ainsi qu'un infiltrat lymphocytaire et polynucléaires des espaces portes.

EVOLUTION : décès post-opératoire.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire à cellules claires et stroma grêle, de structure glandulaire et papillaire, du corps de la vésicule biliaire, infiltrant le pédicule hépatique, associé à une lithiase. Décès 5 mois après la crise d'angiocholite révélatrice.

## OBSERVATION 32

Mme TH... Hélène, 76 ans, hospitalisée dans le service du Pr. Ch. DEBRAY le 30 mars 1960, pour un ictère évoluant depuis 3 semaines.

CLINIQUE : une constipation très ancienne et une cataracte de l'oeil droit résument son passé pathologique : trois grossesses, ménopause à l'âge de 45 ans.

Les premiers troubles sont apparus 6 mois avant l'ictère :

- en septembre 1959, une asthénie et des douleurs de l'hypocondre droit, variables dans leur intensité et leur rythme, sans rapport avec les repas ;

- en décembre 1959, des nausées, puis un amaigrissement de plus en plus rapide (12 kgs en 2 mois).





- en mars 1960, un prurit intense, une anorexie globale, une asthénie avec lipothymie, précédant immédiatement l'ictère.

Il s'agit d'un ictère franc, invariable, non fébrile, sans douleurs spontanées ni provoquées, sans hépatomégalie ni vésicule palpable.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 4.050.000 G.R. le 31 mars : 2.980.000 G.R. le 20 avril.
- Formule sanguine : 9.600 G.B. le 31 mars ; 11.200 G.B. le 20 avril (polynucléaires neutrophiles : 65 %, éosinophiles : 3 %)
- V.S. 32/71
- Bilan fonctionnel hépatique : HANGER ++ ; taux de prothrombine : 60 %
- Cholestérol total 3,35 g/l ; estérifié : 1,50 g/l : Rapport E/T = 0,44
- Phosphatases alcalines : 3 U.B.
- Une cholangiographie par voie orale montre le 11 avril 1960 une vésicule volumineuse, se vidant mal après bladex ; il existe à son pôle supérieur une incisure permanente dont on ne s'explique ni le mécanisme ni la cause. De plus, sur les clichés gastro-duodénaux, en O.A.D. une empreinte sur le genou superius et la portion initiale du deuxième duodénum est probablement due à la vésicule.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : devant cet ictère de type rétentionnel, précédé et accompagné d'une altération de l'état général, l'hypothèse d'un cancer des voies biliaires et peut-être de la vésicule est évoquée, et la malade adressée au Professeur M. ROUX.

INTERVENTION le 22.4.1960 (Dr. ARSAC) : bloc d'adhérence sous-hépatique très intimes autour d'une vésicule scléro-atrophique et d'une pédiculite scléreuse. Les éléments anatomiques sont méconnaissables mais on aperçoit une masse dure dans la région du confluent cystico-hépatique... Cholédocotomie et ablation d'un calcul biliaire de l'aspect d'un oeuf de pigeon. Radiomanométrie.... Cholécysectomie d'avant en arrière avec ablation de l'infundibulum dans un 2ème temps pour ménager sûrement les éléments du hile. Très volumineux cystique. Drain trans-cystique n° 2 fixé par une bourse resserrant le conduit sur la sonde et par un point de fixation complémentaire. Pancréas, estomac, duodénum normaux. Foie peu augmenté de volume et souple. Drain de Penrose sous-hépatique...



MACROSCOPIE : vésicule non lithiasique, apportée ouverte au laboratoire. Sa paroi est dure, blanchâtre, épaisse de 4 mm (paroi inférieure) à 1 cm (paroi supérieure). Il existe deux petites tumeurs symétriques de la partie interne du corps vésiculaire ; l'une haute de 3 mms est largement implantée (5 mms) sur la face hépatique et correspond certainement à l'encoche radiologique ; l'autre, haute de 5 mms, large de 3 mms est implantée sur la face opposée par un fin pédicule et n'est pas visible sur les radiographies.

HISTOLOGIE (coupes n° 5110) : elle a permis au Pr. Agrégé R. LAUMONIER d'affirmer la nature néoplasique des formations tumorales décelées macroscopiquement. Les cellules tumorales parfois cubiques et claires, le plus souvent cylindriques et basophiles, sont inégales, possèdent des noyaux hypertrophiques, inégaux, chromophiles, parfois monstrueux et présentant quelques mitoses asymétriques. En surface elles sont disposées en une ou plusieurs couches le long d'axes conjonctifs grêles ; plus profondément elles revêtent des tubes réguliers ou papillaires, séparés par de minces cloisons fibreuses. La prolifération est limitée en surface ; peu infiltrante ; elle ne disloque pas la tunique musculaire et sur aucune des coupes examinées il n'existe d'atteinte néoplasique des éléments vasculo-nerveux qui sont simplement entourés de cellules mononuclées.

Dans son ensemble, la paroi vésiculaire est remaniée par d'intenses lésions inflammatoires chroniques, prédominant dans la sous-séreuse ; elles consistent en de petits abcès organisés, riches en macrophages, en lipophages, en paillettes d'acides gras, au sein d'un tissu conjonctif fibreux abondant.

EVOLUTION : après l'intervention, l'ictère disparaît progressivement ; la malade revue 2 ans plus tard ne souffre plus, n'a aucun trouble digestif et a grossi de 20 kgs. Une cholangiographie veineuse montre une excellente perméabilité des voies biliaires.

CONCLUSION : Epithélioma vésiculaire excréto-biliaire à cellules claires ou basophiles de structure tubulopapillaire, particulier par son siège bifocal, son caractère essentiellement exophytique, son association avec une cholécystite chronique intense et une lithiasse du cholédoque. Cette observation est intéressante.

- sur le plan clinique : le diagnostic exact de cancer vésiculaire fut évoqué devant les symptômes évoluant depuis 6 mois, et dus en majeure partie à une lithiasse cholédocienne ignorée ;





- sur le plan radiologique : l'image directe d'un des foyers tumoraux fut retrouvée a posteriori sur la cholangiographie ;

- sur le plan thérapeutique : l'exérèse de cette tumeur a un stade localisé a permis une guérison apparente puisque Mme Th... est en excellente santé 3 ans et 10 mois après la première manifestation clinique, 2 ans et 10 mois après la cholécystectomie.

### OBSERVATION 33

Mr. F... Marcel, chimiste, 70 ans, consulte le Dr. J.P. HARDOUIN, en avril 1960, pour des douleurs épigastriques survenant par crises depuis 3 semaines.

CLINIQUE : ce malade, sans antécédents digestifs lointains, a présenté au début d'avril une crise douloureuse nocturne ; il s'agissait d'une sensation de gêne et de distension épigastrique, sans irradiations douloureuses, avec éructations, persistant 24 heures.

Cette crise s'est répétée à 4 reprises, sans rapport avec l'alimentation, sans aucune manifestation fonctionnelle dans l'intervalle ; elle ne s'est pas accompagnée de fièvre ; le malade n'a pas maigri, mais il est fatigué, et a un appétit médiocre.

La palpation découvre un empâtement de l'hypochondre droit et un foie de volume normal mais dur.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES : la vésicule est radiologiquement exclue à la cholangiographie per os. Il existe par ailleurs une petite hernie hiatale. Pas d'empreinte gastrique.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : suspicion d'une néoplasie biliaire.

INTERVENTION le 4.5.1960 (Dr. MERCADIER) : la vésicule est congestive, de la taille d'une aubergine. Le foie est normal, de même que le pancréas. L'hépatocolédoque de la taille d'un crayon... Radiomanométrie normale... Cholécystectomie. L'impression opératoire est celle d'hydrocholécyste en poussée inflammatoire.

MACROSCOPIE : à l'ouverture de la vésicule, il apparaît une bile blanchâtre et 3 gros calculs ; la muqueuse présente plusieurs érosions.





HISTOLOGIE : faite par le Dr. CHEVALLEY qui a bien voulu nous communiquer les lames : la paroi de la vésicule, épaissie, est presque uniquement constituée par du tissu fibreux ; la muqueuse, régulière, est interrompue par de nombreuses érosions reposant sur un tissu granulomateux. Sur les coupes du fond de la vésicule existe une tumeur faite de cellules cylindriques, acidophiles, pauvres en anomalies nucléo-cytoplasmiques, agencées en formations tubulaires ou papillaires au sein d'un stroma scléreux ; nombreux infiltrats inflammatoires surtout sous péritonéaux.

Cette tumeur est végétante et infiltrante, dépasse la musculuse, mais est peu lymphophile. Elle est encore localisée au fond de la vésicule, n'atteint pas les limites de résection et le ganglion de MASCAGNI est indemne de métastases.

EVOLUTION : suites opératoires simples ; actuellement, 3 ans après l'intervention le malade est en très bon état général et fonctionnel, sans signe apparent de récurrence locale ni d'évolution à distance.

CONCLUSION : Epithélioma typique, excréto-biliaire, à cellules éosinophiles, à stroma grêle, de structure tubulo-papillaire, encore localisé au fond de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Guérison apparente 3 ans après la cholécystectomie.

#### OBSERVATION 34

Mr. L... Louis, 73 ans, consulte dans le service du Pr. CH. DEBRAY en avril 1960, pour un ictère.

CLINIQUE : le malade porteur d'une syphilis et d'un tabès, n'a aucun antécédent digestif.

Après un épisode pseudo-grippal, l'ictère apparaît au début d'avril 1960, sans fièvre ni douleur et devient progressivement très intense, malgré la corticothérapie. Il s'accompagne d'une altération nette de l'état général avec asthénie et amaigrissement de 5 kgs en 1 mois, bien que l'appétit soit conservé.

La vésicule n'est pas palpable ; il n'y a pas d'hépatomegalie ni de splénomégalie ; l'examen clinique est négatif en dehors de l'ictère et de quelques pétéchies.



### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 4.000.000 G.R.
- Formule sanguine : 12.000 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 74 %, éosinophiles : 4 %, basophiles : 1 % ; lymphocytes : 15 % ; monocytes : 6 %).
- V.S. : 62 mm à la première heure.
- Bilan fonctionnel hépatique peu perturbé, sauf un taux de prothrombine à 48 %.
- Cholestérol total : 2,5 g/l ; estérifié : 1,43 g/l ; Rapport E/T = 0,57
- Protéïnémie : 62 g/l
- Laparoscopie : confirme l'existence d'un foie de stase biliaire, mais on ne peut voir la vésicule enfouie dans l'épiploon. Il n'y a pas de carcinose péritonéale.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par rétention probablement néoplasique.

INTERVENTION CHIRURGICALE le 18.5.1960 (Dr. FAVORY) : il existe effectivement un gros foie cholostatique ; en tentant de la libérer, la vésicule est ouverte et laisse échapper du pus sans calcul. On constate l'existence d'une double lésion biliaire : un obstacle sur le canal hépatique droit et un noyau dur englobant la région cervico-cystique qui n'est pas perméable. On place un cathéter à demeure dans l'hépatique droit. On enlève un moignon vésiculaire ; la face supérieure de la vésicule est laissée en place. Le bas cholédoque est libre.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 5.173) : ce moignon vésiculaire long de 2,5 cms est le siège d'une prolifération épithéliale maligne différenciée, faite d'une pullulation de cellules cylindriques basophiles riches en atypies nucléaires, agencées en tubes tassés les uns contre les autres séparés par un stroma fibroblastique grêle ; ces formations se substituent à la muqueuse vésiculaire, disloquent la musculature et quelques unes infiltrent la sous-séreuse épaissie par un tissu sclérocicatriciel parcouru par des artères et des nerfs envahis.

EVOLUTION : après l'intervention, l'ictère diminue, mais le malade reste fébrile. Décès le 30.7.1960.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma grêle, de structure glandulaire, du corps et du col de la vésicule, développé en l'absence de lithiase, associé à un pyocholécyste et à une sténose du canal hépatique droit. Décès 4 mois après l'épisode pseudo-grippal révélateur.



### OBSERVATION 35

Mme W... Marie, 78 ans, hospitalisée en juin 1960 dans le service du Pr. Marcel ROUX pour des douleurs sous costales droites.

CLINIQUE : cette malade a présenté déjà :

- en 1941, un cancer du col utérin, traité par radium et radiothérapie ;

- en 1947, un cancer spino-cellulaire à globes cornés de la grande lèvre gauche, traité par radium, puis par électrocoagulation en 1948, et par vulvectomie en 1956.

Elle n'a jamais eu de manifestations digestives ; une lithiase vésiculaire découverte en 1951 est restée latente.

Depuis un mois environ sont apparus : des douleurs sous costales droites constantes, à irradiations hypogastriques et scapulaires droites ; de l'anorexie sans nausées ni vomissements ; un amaigrissement net, sans fièvre, ni ictère.

L'examen somatique permet de palper une grosse vésicule de la taille d'une mandarine, allongée entre le rebord costal et le bord externe du grand droit au niveau de l'ombilic.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération normale.
- Formule sanguine : 8.800 G.B. (polynucléaires neutrophiles :
- Bilan fonctionnel normal sauf taux de prothrombine 77 %  
à 60 %
- Cholestérol total : 2,25 g/l ; estérifié : 1,55 g/l ;  
Rapport E/T = 0,68
- Phosphatases alcalines : 4 U.B.
- Electrophorèse : hypo gamma globulinémie
- Laparoscopie (Dr. PAOLAGGI) le 17.6.60 : vésicule scléreuse  
peut être néoplasique ?
- Radiographies le 20.6.1960 : vésicule non opacifiée par  
cholangiographie I.V. ; multiples opacités en grains de  
plomb régulièrement réparties se projetant dans l'aire  
vésiculaire.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite lithiasique.





INTERVENTION 1<sup>e</sup> 21.6.1960 (Pr. ROUX) : la vésicule est grosse, distendue, et contient un grand nombre de petits éléments calculeux en grains de poivre et un volumineux calcul du col de la taille d'une olive ; on libère facilement les adhérences épiploïques péri-vésiculaires. La voie principale est un peu large. La radiomanométrie montre qu'il existe également une oddite. Cholécystectomie rétrograde. Après duodénotomie, la papille est de consistance normale, mais l'orifice est atrésique. Biopsie.

HISTOLOGIE (coupes n° 5.263) : il existe deux ordres de lésions :

- des lésions chroniques scléro-atrophiques du corps vésiculaire dont la paroi est parcourue par des artères endartériques ;

- une prolifération épithéliale maligne de la région cervico-cystique faite de cellules tantôt cylindriques et éosinophiles, tantôt cubiques ou polyédriques et claires, distendues par une substance mucicarminophile, toujours très riches en anomalies nucléaires ; elles sont agencées en formations tubulaires ou alvéolaires au sein d'un stroma fibreux.

Cette prolifération est à la fois exophytique et infiltrante, atteignant la séreuse par propagation directe et sous forme d'envahissement lymphatique et veineux ; elle n'atteint pas la limite de résection.

Le canal cystique a une paroi mince et une muqueuse régulière ; la biopsie oddienne ne montre qu'une duodénite atrophique.

EVOLUTION : en septembre 1960 réapparaissent des douleurs de l'hypochondre droit avec anorexie totale et subictère ; le foie est augmenté de volume, irrégulier, dur et les testes hépatiques sont très perturbés. Hospitalisée à l'Institut Gustave ROUSSY, la malade meurt le 1<sup>er</sup> novembre 1960.

A L'AUTOPSIE : pas de récurrence locale apparente de l'épithélioma cervical utérin et vulvaire traités antérieurement. Les seules séquelles sont une atrésie vaginale et une hydro-néphrose bilatérale.

Par contre existe un vaste foyer de récurrence locale de l'épithélium cervico-vésiculaire opéré en juin 1960. Ce foyer comprime les voies biliaires principales. Le foie présente de nombreux nodules métastatiques blanchâtres, à centre scléreux verdâtres, un peu ombiliqués.



A la coupe, ces nodules apparaissent arrondis et fréquemment entourés d'une auréole verdâtre. Le parenchyme présente l'aspect typique d'une cirrhose cholangitique avec travées scléreuses fines accentuant la lobulation normale. Il y a par ailleurs des métastases spléniques, ganglionnaires juxta-aortiques et abdominales, et également ovariennes et péritonéales.

Le foyer de récurrence locale du lit vésiculaire se prolonge en bas autour des voies biliaires principales qui sont sténosées et autour de la portion intra-hépatique du cholédoque dans la tête du pancréas. Le reste du pancréas est macroscopiquement normal.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules éosinophiles ou claires muco-sécrétantes, à stroma fibreux, de structure tubulo-alvéolaire, de la région cervico-cystique, associé à une cholécystite lithiasique et découvert à l'examen histologique systématique de la pièce d'exérèse. Décès 7 mois après les premiers signes cliniques.

#### OBSERVATION 36

Mme B... Eugénie, hospitalisée dans le service du Pr. M. ROUX, en juin 1960, pour un ictère.

CLINIQUE : Pas d'antécédents digestifs. Infarctus du myocarde en 1953. En mars 1960, amaigrissement progressif qui atteint 12 kg. en 3 mois. Le 2 juin 1960, surviennent des douleurs épigastriques à irradiations postérieures, sans nausées ni vomissements ; le 5 juin une fièvre à 39° avec frissons, le 7 juin un ictère avec prurit.

L'examen somatique est négatif.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par rétention.

INTERVENTION le 24.6.1960 (Dr. ARSAC) : bloc sus-hépatique où il faut sculpter la vésicule. Celle-ci est rétractée sur 2 volumineux calculs et l'infundibulum est largement fistulisé au genou supérieur. La fistule se désunit au doigt très aisément et a la taille d'une pièce de 1 franc. Infiltration très accusée du pédicule hépatique.

Le bloc biliaire est si infiltré qu'on craint une plaie vasculaire en abordant cette région. On envisage une



anastomose sur le segment 3. Hépatotomie. Les canaux intra-hépatiques sont grêles et inutilisables. On aborde la région biliaire par voie supérieure trans-parenchymateuse. On trouve ainsi le canal hépatique droit, de diamètre normal et on peut terminer par une dextro-hépatico-duodénostomie sur drain perdu en utilisant l'orifice de la fistule duodéno-vésiculaire.

HISTOLOGIE : (Dr. MARTIN ; coupes n° 16.003) ; la paroi vésiculaire est constituée par une épaisse lame scléreuse infiltrée de cellules inflammatoires avec de véritables îlots lymphoïdes.

Mais surtout au niveau du col existe une prolifération épithéliale maligne faite de petites cellules basophiles disposées en travées, en alvéoles et parfois en formations tubulaires ; elle forme des végétations endo-vésiculaires et infiltre la sclérose pariétale jusqu'à la sous-séreuse ou apparaît un envahissement important des vaisseaux et des nerfs. Le tissu adipeux périvésiculaire est également envahi.

Le fragment hépatique est remanié par une sclérose péri-portale, une importante stéatose médio-lobulaire et une nécrose centro-lobulaire avec accumulation pigmentaire.

EVOLUTION : Décès post-opératoire. Autopsie.

MACROSCOPIE : masse néoplasique hépato-vésiculaire avec oblitération pratiquement totale des canaux biliaires droits. Le canal hépatique est lui même occupé par une masse néoplasique. Pas d'examen histologique.

CONCLUSION : Epithélioma atypique, à cellules basophiles et stroma scléreux, de structure trabéculaire et tubulo-alvéolaire, de la région cervico cystique, associé à une cholécystite chronique, compliqué d'une fistule infundibulo-duodénale. Extension le long du pédicule hépatique avec localisation tumorale sur le canal hépatique. Décès 3 mois après les premiers symptômes.

#### OBSERVATION 37

Mme B... Lucienne, 72 ans, suivie depuis 1954 dans le service du Pr. Agr. Y. BOUVRAIN.

#### CLINIQUE :

1°- Un rétrécissement aortique, découvert à 16 ans,





après un R.A.A., a permis une grossesse normale, mais sa décompensation progressive aboutit en 1954 à une I.V.G. avec tachyarythmie complète et manifestations respiratoires intenses.

2°- Une artério-sclérose diffuse, associée à une syphilis, donna lieu à une hémiplegie droite régressive (en 1936), à une thrombose artérielle du membre inférieur droit (en 1937), à un syndrome angineux (en 1959).

3°- Une lithiase vésiculaire s'est révélée cliniquement en 1940 par de petites crises douloureuses et fébriles de l'hypochondre droit, survenant 2 ou 3 fois par an, après des excès alimentaires, accompagnées de nausées, d'abord typiques puis intriquées avec les crises angineuses. Elle fut objectivée en 1954 par des images radiologiques qui ne se modifièrent pas depuis. Brusquement, le 12 septembre 1960, survinrent un prurit intense et généralisé, 24 heures plus tard une douleur de l'hypochondre droit violente, continue, avec paroxysmes atroces, irradiant vers la pointe de l'omoplate, accompagnée d'une anorexie absolue, de nausées et de céphalées, et enfin, le 16 septembre un ictère généralisé, franc, avec fièvre à 38°5, frissons et légère hépatomagalie régulière et douloureuse.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.000.000 G.R. ; V.G. = 1
- Formule sanguine : 9.600 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 73 %, éosinophiles : 8 %)
- Bilan hépatique : Mc LAGAN : 18 U.V. ; KUNKEL : 40 U.
- V.S. : 50/100
- Cholangiographie per os : vésicule exclue (aspect inchangé depuis 1954).

#### DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite lithiasique.

COMPTE-RENDU OPERATOIRE : le 11.10.1960 (Dr. PERNOD) : médiane sus-ombilicale. Foie vert de rétention mais de volume modéré et d'aspect scléreux (biopsie). La vésicule biliaire est à peu près totalement calcifiée dans sa moitié droite et contient dans sa moitié gauche un très volumineux calcul qui refoule la voie biliaire principale. De plus il existe une sténose à peu près totale d'allure maligne sur la partie haute du canal hépatique, juste au-dessous de la convergence des canaux biliaires. On ne peut pénétrer dans le canal gauche ; par contre un explorateur très fin arrive à franchir le défilé en direction du canal droit. Cette manoeuvre aboutit à une issue peu importante de bile. La seule attitude possible serait une anastomose.



bilio-digestive intra-hépatique qui n'est pas possible pour deux raisons : l'état cardiaque de l'opérée et le caractère scléreux du foie dans lequel les canaux biliaires ne sont surement pas très dilatés. Drain de Kehr qui recueillera peut être un peu de bile venant du foie droit et qui sort par une contre incision droite. La région sous hépatique est drainée par un drain n° 30.

MACROSCOPIE : petite vésicule longue de 4 cms, à parois épaisses de 3 à 4 mms, rétractée sur un calcul ovalaire cholestérinique de 2 cms de long, apparemment calcifiée.

HISTOLOGIE (Dr. MARTIN ; coupes n° 16.372) : la vésicule est le siège de 2 ordres de lésions :

1°- Les différentes couches pariétales sont dissociées ou remplacées par une fibrose dense, hyaline, en voie de calcification, parcourue par des nerfs hyperplasiques et des artères rétrécies par une endartérite intense.

2°- Il existe une prolifération tumorale maligne polymorphe, faite de cellules cubiques ou cylindriques, claires ou basophiles, à gros noyaux hyperchromatiques très riches en monstruosités et en mitoses anormales. Elles sont disposées en petites franges superficielles isolées ou groupées en petites formations polypoïdes dont l'une a la structure d'un adéno-carcinome lieberkunien, tatoué par endroits par des concrétions calciques tant intra-tubulaires que dans les axes conjonctifs. Elles infiltrent également toute la paroi ; isolées ou groupées en tubes et en travées dispersées dans la sclérose et sous forme d'envahissement endo et péri nerveux, et vasculaire, avec en particulier une lymphangite cancéreuse sous-péritonéale.

Biopsie hépatique : sclérose portale inflammatoire, thrombo-biliaires, apoplexies biliaires centro-lobulaires.

EVOLUTION : Décès post-opératoire expliqué par les tares viscérales multiples de cette malade qui n'avait pas permis une chirurgie réparatrice de la voie biliaire principale.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire à cellules claires ou basophiles, de structure villose, à la fois exophytique et infiltrant, développé sur une vésicule biliaire partiellement calcifiée, associé à un cholécystite chronique lithiasique et à une double sténose du canal hépatique commun et du canal hépatique gauche ; décès 1 mois après l'ictère douloureux et fébrile révélateur.



### OBSERVATION 38

Mr R... Lucien, employé de bureau, 60 ans, hospitalisé le 9.10.1961, dans le service du Pr. CH. DEBRAY pour un ictère prolongé.

CLINIQUE : Chez ce malade sans passé digestif, apparition le 10 septembre 1961 :

- d'un ictère généralisé avec prurit intense et quelques jours plus tard
- d'anorexie avec dégoût électif pour les viandes et vomissements dès la prise d'aliments ;
- d'une asthénie intense.

Ces symptômes ont été précédés d'un amaigrissement de 15 kgs en 6 mois. Il n'y a jamais eu de douleurs ni de fièvre.

La palpation permet de sentir un foie gros, dur, mais indolore, et le fond de la vésicule, très dur, de 5 cms de diamètre environ, indolore.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 4.920.000 G.R. ; V.G. = 1
- Hyperleucocytose à 13.200 avec 85 % de P.N., 2 PE, 1 PB, 6 lympho et 6 monocytes
- V.S. 20/50
- Bilan hépatique normal sauf taux de prothrombine à 53 %
- Cholestérol total : 1,30 g/l ; estérifié : 0,25 g/l ;  
Rapport : E/T = 0,20
- Transaminases : 57 U. S.G.P.T.
- Phosphatases alcalines : 13 U.B.
- Protéïnémie : 72 g/l avec albumine à 51 g et augmentation des alpha 2, bêta et gamma globulines
- Laparoscopie (Dr. PAOLAGGI) : vésicule augmentée de volume, tendue, dure. Mitose certaine.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : ictère par obstruction néoplasique d'origine excréto-biliaire ou pancréatique.





INTERVENTION le 19.10.1960 (Dr. MERCADIER) : pas d'ascite ; gros foie de cholostase régulier ; vésicule distendue, comme enchassée dans le parenchyme hépatique... La palpation permet de constater des zones dures et infiltrées au niveau du col de la vésicule, du confluent hépatico-cystico-cholédocien et du hile du foie.

La cholangiographie trans-hépatique montre une énorme dilatation des canaux biliaires intra-hépatiques... Devant l'extension locale des lésions on est obligé de se contenter d'une dérivation bilio-digestive type LONGMIRE.

EVOLUTION : après l'intervention l'urée sanguine atteint progressivement 3,30 g ; le malade est transféré dans le service du Pr. HAMBURGER où il meurt en novembre 1961.

AUTOPSIE : l'autopsie a été faite par le Dr. WATCHI qui nous a fait parvenir le bloc sus-mésocolique et des fragments des autres viscères.

MACROSCOPIE : la dérivation bilio-digestive est normale. Les seules modifications concernent les voies biliaires.

1°- La vésicule dont le fond est enchassé dans le lobe droit du foie, est blanchâtre, distendue, mesure 10 sur 6 cms et contient une bile claire et 6 petits calculs clairs de 1/2 cm de diamètre.

2°- L'orifice du col est occupé par un gros bourgeon, irrégulier, saillant, de 2 cms de diamètre ; l'orifice du cystique n'est pas cathétérisable sur 1 cm environ ; la prolifération tumorale s'arrête par quelques bourgeonnements sur la face inférieure du cystique.

3°- Le pédicule hépatique est épaissi mais le canal hépatique est cathétérisable et le confluent hépatique est normal. Par contre à 2 cms de la bifurcation hépatique, sur le canal hépatique gauche, en aval de l'anastomose bilio-digestive, existe une sténose due à un bourgeonnement de la muqueuse. En cathétérisant le cholédoque on bute également sur une sténose en plein trajet pancréatique.

Le foie a un aspect normal, sans métastases macroscopiques. Les autres organes sont normaux. Il n'existe pas non plus de métastases macroscopiques au niveau du thorax.

HISTOLOGIE (coupes n° 6.185) : il existe une prolifération tumorale maligne cervico-cystique faite de cellules cylindriques ou cylindro-cubiques, claires ou basophiles, à noyaux irréguliers souvent monstrueux ; ces cellules sont agencées en tubes unistratifiés, réguliers ou hérissés de nombreuses végétations. En



quelques endroits ces tubes sont distendus par une sécrétion mucoïde ; le stroma est variable, parfois réduit à des axes conjonctifs grêles surtout à la surface de la tumeur, parfois plus épais et fibreux, surtout en profondeur. Il y a peu de remaniements hémorragiques ou nécrotiques. Le corps de la vésicule est le siège d'une cholécystite chronique atrophique ; la prolifération est développée au niveau du col et du début du cystique sous forme d'une tumeur bourgeonnante d'abord circonscrite puis limitée. Elle infiltre toute l'épaisseur de la paroi, le tissu cellulo-graisseux péri-cervical, et réalise de nombreuses images d'envahissement vasculaire et nerveux. Elle envahit le tissu conjonctif de pédicule hépatique sous forme de métastases vasculaires et d'éléments isolés jusqu'au hile du foie ; mais ces éléments tumoraux ne pénètrent pas à l'intérieur du foie. Le canal hépatique commun et le canal hépatique droit sont normaux. Par contre le canal hépatique gauche est partiellement obstrué par une prolifération tumorale qui infiltre toute l'épaisseur de la paroi ressemblant à une autre localisation cancéreuse. Le cholédoque, normal dans son trajet sus-pancréatique et à sa terminaison, est sténosé dans son trajet pancréatique par un amas de tubes néoplasiques, au sein d'une fibrose dense, sans continuité avec la muqueuse.

Par ailleurs, il existe de nombreuses métastases endoveineuses et lymphatiques le long du pédicule splénique, le long du bord interne du deuxième duodénum et dans le pédicule surrénalien droit.

Les autres organes sont normaux, ou bien sont atteints par des lésions non spécifiques : le poumon par une congestion diffuse ; le pancréas par une lipomatose importante de nombreux foyers de cyto-stéato-nécrose, l'artère splénique par une endartérite banale ; le foie non cirrhotique a une structure trabéculaire conservée ; il est remanié par de nombreux thrombi biliaires à prédominance centro-lobulaire et même souvent par de véritables petites zones d'apoplexie biliaire ; les éléments des espaces portes sont normaux ; entourés parfois par une infiltration lymphocytaire.

CONCLUSION : Epithélioma typique, excréto-biliaire, à cellules claires ou basophiles, de structure tubulo-papillaire, de la région cervico-cystique, associé à un cholécystite chronique lithiasique. Extension le long du pédicule hépatique avec localisation tumorale du canal hépatique gauche. Décès 7 mois après l'ictère révélateur.





## OBSERVATION 39

Mme A... Germaine, 69 ans, hospitalisée en octobre 1960 à l'Hospice Général de Rouen, dans le service du Dr. J.F. JOUANNOT, pour un ictère.

CLINIQUE : En 1948, malgré des crises violentes de coliques hépatiques la malade refuse l'intervention. En mars 1960, après un infarctus du myocarde suivi d'insuffisance ventriculaire gauche, elle ressent de nouveau de vagues douleurs à type de picotements, dans l'hypochondre droit.

Au début octobre 1960, se développe un ictère, précédé d'épistaxis, accompagné de douleurs épigastriques à type de pression, de fièvre, d'anorexie et de vomissements, et qui évoluera sans rémission.

Il existe une grosse vésicule avec manoeuvre de MURPHY positive ; la palpation de l'épigastre, de l'hypochondre gauche et de la région costo-lombaire gauche est douloureuse.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.200.000 G.R. ; V.G. = 1
- Formule sanguine : 9.400 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 74 %, éosinophiles 1 % ; lymphocytes : 18 % ; monocytes : 7 %)
- Taux de prothrombine : 50 %
- Protéïnémie : 71 g/l dont 41 g d'albumine
- Cholestérol total : 4,24 g/l, estérifié : 1,84 g/l
- Radiographies sans préparation : opacité arrondie de 2 cms de diamètre se projetant dans l'aire vésiculaire.

### DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite calculeuse

INTERVENTION le 25.10.1960 (Dr. P.JOUANNEAU) : médiane sus-ombilicale. Vésicule bourrée de gros calculs, collée à la face inférieure du foie, extrêmement adhérente au pédicule hépatique. Il est possible de mettre en évidence avec certitude le canal cholédoque. Plusieurs ponctions s'avèrent blanches ; l'explication en est donnée par la libération progressive de la vésicule dont l'inflammation a créé une sténose de la voie biliaire principale.

Après cholécystectomie rétrograde on constate en effet au niveau de la partie haute du canal hépatique, l'existence d'une striction inflammatoire extrêmement serrée au dessus de





laquelle la voie biliaire est dilatée. Il est impossible de rétablir le courant par une plastie hépatique et après avoir vérifié l'intégrité des canaux biliaires droit et gauche, on se décide à pratiquer une anastomose hépatico-jéjunale sur anse en Y par suture à points séparés de fil de lin. Drain dans le lit vésiculaire.

MACROSCOPIE : Petite vésicule scléro-atrophique de 6 sur 2,5 cms, dont le fond est rétracté sur un calcul ovoïde unique de 3 sur 2 cms. La région infundibulo-cystique est irrégulière et la lumière, bordée par une muqueuse nécrotique, est sténosée. L'existence d'un épithélioma infiltrant cervico-cystique est soupçonné.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 25.879) : Prolifération épithéliale maligne différenciée faite de cellules cubiques claires ou basophiles, très riches en monstruosités nucléaires, disposés le plus souvent en tubes glanduliformes, parfois en amas ; il existe quelques îlots métaplasiques épidermoïdes sans globes cornés. Stroma scléreux très abondant, contenant des îlots inflammatoires.

La tumeur infiltre toute la paroi de la région cervico-cystique et s'étend vers l'infundibulum. La paroi vésiculaire, remaniée par des lésions de cholécystite chronique est revêtue par une muqueuse plane interrompue par des érosions recouvertes de dépôts fibrino-cruoriques.

EVOLUTION : Décès en décembre 1960

CONCLUSION : Epithélioma mixte, typique excréto-biliaire à cellules claires ou basophiles et métaplasique épidermoïde, à stroma abondant scléreux ou inflammatoire, de structure glandulaire, de la région cervico-cystique, associé à une cholécystite lithiasique et à une sténose tumorale de l'origine du canal hépatique. Décès 2 mois après l'ictère révélateur.

#### OBSERVATION 40

Mme H... Marie, 90 ans, est hospitalisée en octobre 1960, dans le service du Pr. M. ROUX, pour une tumeur de la fosse iliaque droite.

CLINIQUE : Dans les antécédents on relève uniquement des douleurs de type sciatique anciennes ; 7 grossesses normales. Aucun passé digestif.



Depuis 1 an environ, la malade se plaint de douleurs épigastriques et sous-costales bilatérales en barre, peu intenses mais permanentes, dyspnéisantes, non influencées par l'alimentation, et totalement isolées.

Récemment, la malade a par hasard palpé une tumeur de la fosse iliaque droite que l'on retrouve effectivement à l'examen : c'est une tumeur dure, irrégulière, sensible, allongée verticalement, de 6 à 7 cms de diamètre, mobile avec la respiration et ne donnant pas de contact lombaire.

Aucune altération de l'état général, seulement un léger décalage thermique (37° le matin, 37°7 le soir).

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.570.000 G.R.
- Formule sanguine : 8.600 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 56 % ; lymphocytes 35 % ; monocytes : 9 %)
- Lavement baryté : la masse tumorale s'inscrit à la partie moyenne du colon droit qu'elle refoule.

DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE : tumeur coecale ou appendiculaire.

INTERVENTION le 4.11.1960 (Dr. HUREAU) : énorme hydrocholécyste, situé dans la fosse iliaque droite, adhérent à la paroi abdominale latérale, au contact de l'appendice. Cholécystectomie rétrograde.

MACROSCOPIE : Vésicule longue de 12 cms, à parois blanchâtres et bosselées, non lithiasique. La région infundibulaire et cervicale, longue de 5 cms, de consistance élastique, est occupée par une tumeur végétante et infiltrante, s'étendant sur 25 mms, laissant un étroit défilé de 2 mms.

HISTOLOGIE (Dr. MARTIN ; coupes n° 16.477) : la prolifération tumorale est formée de cellules cylindriques éosinophiles disposées le long de franges papillaires comblant la lumière cervicale et en bordure de formations glandulaires qui infiltrant la paroi jusque dans la sous-séreuse, dans un stroma hyalin ponctué d'ilôts lymphocytaires. Les anomalies nucléaires sont indéniables ; par contre il n'y a pas d'images d'envahissement vasculo-nerveux.

La paroi du corps de la vésicule est scléreuse, recouverte au niveau de l'infundibulum par une couche de cellules néoplasiques en continuité avec la tumeur. Le cystique n'est pas envahi.



EVOLUTION : suites opératoires excellentes ; la malade revue récemment, 2 ans et 5 mois après l'intervention ne présente aucune manifestation clinique anormale.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules éosinophiles, à stroma hyalin ou inflammatoire, de structure glandulaire et papillaire, de la région cervico-cystique, sans lithiase associée, découvert par l'examen histologique systématique de la vésicule. Guérison apparente 2 ans 1/2 après la cholécystectomie.

#### OBSERVATION 41

Mme V... 71 ans, hospitalisée dans le service du Dr. LAFITTE le 24 décembre 1960 pour une altération profonde de l'état général.

CLINIQUE : Première crise de colique hépatique en 1930 ; depuis quelques années douleurs intermittentes de l'hypochondre droit.

En mars 1960 survient une crise de coliques hépatiques d'une très grande violence ; des explorations radiologiques (avril 1960) révèlent une hernie diaphragmatique, une diverticulose sigmoïdienne et une opacité arrondie dans le flanc droit qui est interprétée comme "vésicule porcelaine" à l'intérieur de laquelle existent des ombres irrégulières. Depuis lors, l'état général s'altère (asthénie, amaigrissement), les troubles dyspeptiques persistent ainsi que quelques crises douloureuses de l'hypochondre droit. Lors de son hospitalisation, la malade est pâle, très amaigrie, asthénique, déshydratée. Elle présente une énorme hépatomégalie (26 cms sur la ligne mamelonnaire), dure, irrégulière, peu mobile, qui fait penser d'emblée à un cancer secondaire du foie. Pas d'ascite, ni d'ictère, ni d'adénopathies.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.440.000 G.R. ; V.G. = 1
- Formule sanguine : 7.600 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 83 % ; lymphocytes : 12 % ; monocytes : 50 %)
- V.S. : 121/134/159
- Bilan hépatique peu perturbé ; taux de prothrombine : 75 %
- Cholestérol total : 1,50 g/l ; estérifié : 0,93 g/l, Rapport E/T = 0,60.





EVOLUTION : aggravation très rapide de tous les symptômes avec fièvre à 39°. Décès le 12 janvier 1961.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer du foie peut être secondaire à un cancer latent de l'estomac chez une malade présentant une triade de Saint.

AUTOPSIE : gros foie de 2 kg 700 ; nodules métastatiques cantonnés dans le lobe droit, autour de la vésicule. Vésicule encastrée dans un bloc hépatique dur ; sa paroi est très dure, de consistance calcaire et elle contient 2 gros calculs ; entre les plaques calcaires existe une infiltration pariétale importante. Ganglion sus-pancréatique. Pas d'autres métastases. Hernie diaphragmatique.

HISTOLOGIE (Dr. IRIS) : prolifération épithéliale maligne faite de cellules cylindriques, basophiles, riches en monstruosité nucléaires, agencées le plus souvent en tubes glandulaires réguliers ou sinueux ou hérissés de végétations, parfois en travées denses et irrégulières. Stroma peu dense. Cette prolifération recouvre et infiltre une coque scléreuse qui constitue la totalité de la paroi. Métastases hépatiques de même type, partiellement nécrosées.

CONCLUSION : Epithélioma typique, excréto-biliaire, à cellules basophiles, à stroma grêle, de structure glandulaire, développé sur une vésicule lithiasique et calcifiée, avec métastases hépatiques. Triade de Saint. Décès 9 mois après la crise douloureuse révélatrice.

#### OBSERVATION 42

Mme L... de la CH... Antoinette, 75 ans, professeur de piano, hospitalisée le 29.12.1961, dans le service du Pr. CH. DEBRAY, pour un ictère.

CLINIQUE : Son histoire pathologique se divise en deux périodes nettement distinctes :

- l'une a duré 40 ans ; caractérisée par des crises douloureuses paroxystiques, sous-costales droites ou épigastriques, irradiant en ceinture ou à l'épaule droite, avec vomissements, subictère, urines colorées.



- l'autre dure depuis 1 an, marquée par l'installation progressive d'amaigrissement, d'anorexie, puis d'asthénie. L'apparition rapide d'un ictère franc le 15.12.61, de douleurs sous-costales droites violentes à irradiations ascendantes et d'une fièvre évoluant par accès pseudo-palustres justifient l'hospitalisation.

Pas d'autres antécédents. Aucune grossesse.

A l'examen on découvre : un gros foie dur, douloureux et une masse sous hépatique très dure, douloureuse, irrégulière.

Le reste de l'examen est normal : pas d'ascite ni de splénomégalie.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.820.000 G.R. le 29.12.1961 et 2.500.000 G.R. le 10.1.1962.
- Formules sanguines : 18.000 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 89 %) puis 34.800 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 89 %)
- V.S. 15/38
- Protéïnémie à 65,5 dont 36,1 g d'albumine.
- Tests hépatiques de floculation peu perturbés.
- Cholestérol total : 2,25 g/l, estérifié : 1 g/l, Rapport E/T = 0,44.
- Taux de prothrombine : 58 % puis 50 %.
- Phosphatases alcalines à 50 U.B.
- Transaminases à 100 unités SGPT le 29 décembre, 65 unités le 6 janvier.
- Hémoculture : proteus mirabilis.
- Radiographies sans préparation : pas de lithiase visible.
- Laparoscopie le 2.1.1962 (Dr. CERF) : le lobe droit est volumineux, presque entièrement occupé par une volumineuse formation tumorale hypervascularisée, blanchâtre, qui s'étend depuis le ligament rond jusqu'à l'extrême limite du lobe droit. Sur le lobe gauche, foncé et verdâtre, existent également des formations nodulaires tumorales blanchâtres.

Le fait intéressant est apporté par l'examen de la vésicule. En effet celle-ci, est petite et blanchâtre ; à sa partie supérieure existe une formation bourgeonnante en chou-fleur, blanchâtre et paraissant se continuer directement dans le foie.

Il pourrait parfaitement s'agir d'un bourgeon tumoral et le diagnostic de calculo-cancer peut être soulevé dans le cas particulier.



DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer sur une vésicule peut-être lithiasique avec envahissement du pédicule et métastases hépatiques.

EVOLUTION : malgré les essais de rééquilibration nutritionnelle, l'antibio et la corticothérapie, la malade meurt le 17 janvier 1961, nous avons pu pratiquer l'autopsie 4 heures après le décès.

MACROSCOPIE : sujet cachectique et ictérique. Pas d'adénopathies superficielles. Seins normaux. Pas d'ascite. Quatre ordres de lésions majeures sont observées :

1°- La vésicule, bilobée, mesure 12 cms sur 3 cms, elle est dure, blanchâtre, irrégulière, et contient plusieurs dizaines de calculs noirs et blancs ; sa muqueuse est épaissie par un tissu tumoral bourgeonnant et hémorragique qui s'infiltré dans le foie sur une profondeur de 5 cms ; le fond de la vésicule est coiffé par le bord antérieur du foie blanchâtre et mamelonné qui a été pris lors de la laparoscopie pour une tumeur bourgeonnante. La tumeur infiltre également le tissu péripédiculaire.

2°- Volumineuses adénopathies le long du pédicule splénique.

3°- Foie cholostatique et métastatique.

4°- Nodule de 15 mm de diamètre saillant sur la face antérieure du rein droit.

5°- Volumineuses adénopathies intertrachéobronchiques et péribronchiques gauches.

HISTOLOGIE (n° 6.374) : il existe en fait 2 tumeurs : l'une vésiculaire, l'autre rénale, cliniquement muette, prise macroscopiquement pour une métastase de la tumeur vésiculaire.

1°- Le cancer vésiculaire est constitué par 2 sortes de cellules :

- unes cylindriques, éosinophiles ou basophiles, à gros noyaux monstrueux, hyperchromatiques, riches en mitoses anormales, agencées en tubes unistratifiés ; ces tubes parfois réguliers, parfois végétants sont séparés par un stroma grêle en surface, abondant et souvent hyalin en profondeur ;

- les autres claires, disposées en tubes, en travées, ou par endroits, isolées dans un stroma colloïde ; les colorations par le P.A.S. et le muci-carmin précisent qu'il s'agit bien de cellules muco-sécrétantes. Cette prolifération occupe toute la paroi de la vésicule sous forme de foyers muqueux plus ou moins





confluents et végétants avec un maximum au niveau de la striction médio-vésiculaire. Elle infiltre la paroi en laissant persister des reliquats musculaires et réalise de très nombreuses métastases nerveuses et vasculaires ; il existe en particulier une véritable lymphangite cancéreuse sous péritonéale.

Des métastases sont retrouvées :

- dans le tissu péri-cholédocien sus pancréatique
- dans le foie ou elles revêtent une disposition portale tout à fait caractéristique des métastases dites en éventail. Mais dans certains espaces portés par ailleurs normaux, la présence de quelques canalicules réguliers mais à gros noyau hyperchromatique, pose le problème d'une cancérisation associée des voies biliaires intra-hépatiques ;
- dans le très volumineux ganglion inter-trachéo-bronchique, sous forme de tubes papillaires en grande partie nécrosés et hémorragiques, ne laissant subsister que quelques reliquats lymphoïdes périphériques ;
- dans les ganglions sus-pancréatiques, sous forme également de tubes papillaires souvent nécrosés.

2°- La tumeur rénale est formée de cellules polyédriques claires, à petit noyau latéral, disposées en travées ou en amas anastomosés, séparés par de très nombreux sinusoides irréguliers. La tumeur est constituée de plusieurs nodules confluents ; elle est remaniée par des plages de nécrose et d'hémorragies. Elle est encore assez bien limitée par une capsule fibreuse qui refoule le parenchyme voisin mais qui est déjà envahie en plusieurs points. Ce sont les caractères d'un épithélioma à cellules claires du rein.

Il n'a pas été retrouvé de métastases de ce type histologique.

Au niveau des autres organes :

- le foie, en dehors de la tumeur est le siège d'apoplexies biliaires disséminées et d'une nécrose cellulaire systématisée centro lobulaire ;
- le foyer splénique constaté macroscopiquement correspond à un infarctus ancien ;
- le duodéno-pancréas est normal de même que les autres fragments digestifs ;
- le rein contient de nombreux thrombi-biliaires et plusieurs glomérules sont épaissis et même effacés par une sclérose hyaline.



CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules basophiles ou éosinophiles ou claires muco-sécrétantes, à stroma tantôt grêle tantôt épais, de structure glandulaire et papillaire, réalisant une masse tumorale hépato-vésiculaire, associé à une lithiase. Extension le long du pédicule hépatique. Métastases ganglionnaires (locales et médiastinales) et surtout hépatiques à disposition péri-portales. Association avec un cancer à cellules claires du rein. Décès 13 mois après l'apparition de la symptomatologie clinique.

#### OBSERVATION 43

Mme A... Lucie, 64 ans, hospitalisée dans le service du Pr. CH. DEBRAY en janvier 1961, pour une douleur de l'hypochondre droit.

CLINIQUE : Cette malade, sans aucun antécédent digestif, mère de 8 enfants, présente depuis 1 an une douleur de l'hypochondre droit peu intense et isolée; celle-ci s'est modifiée brusquement sans cause déclenchante; le 29 septembre 1960, elle est devenue très violente, dyspnéisante, irradiant vers l'omoplate évoquant une douleur hépato-biliaire; elle persiste 3 jours, sans fièvre ni ictère, ni vomissements et fait découvrir une tumeur de l'hypochondre droit.

Après cette crise douloureuse subsiste un endolorissement diffus et s'installent une asthénie, une anorexie d'abord élective pour les viandes puis globale, et un amaigrissement (6 kgs en 3 mois).

L'examen physique se résume en une tumeur sous-costale droite, de la taille d'un poing, très dure, homogène, sensible au palper, mobile avec la respiration, bien limitée en bas, se prolongeant en haut sous le rebord costal ne permettant pas d'apprécier l'état du foie, ne donnant pas de contact lombaire.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.800.000 G.R.
- Formule sanguine : leucocytose normale mais éosinophilie à 8 %.
- V.S. : 35/110



- Radiographies vésiculaires après opacification per os et I.V. : vésicule exclue. La voie biliaire principale est dilatée, terminée en "tube à hémolyse" (Oddite ?) et encochée sur son bord droit (grosse vésicule ?)
- Laparoscopie (Dr. PAOLAGGI) le 16.1.1961 : très difficile; adhérences péritonéales très importantes correspondant à la zone tumorale. Il est impossible de voir ni la tumeur ni le foie. Le péritoine est partout inflammatoire avec une vaso-dilatation importante, mais sans nodule métastatique.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cancer de la vésicule biliaire

INTERVENTION le 26.1.1961 (Dr. PIRONNEAU) : tumeur très volumineuse, à point de départ vésiculaire, envahissant le lobe hépatique droit et bloquant toute la région duodéno-pancréatique. Exérèse impossible. Gastro-entérostomie précolique iso-péristaltique en 2 plans, afin d'éviter une sténose pylorique qui ne tarderait pas à s'installer. Biopsie vésiculaire. Pas de calculs.

MACROSCOPIE : pièce d'antrectomie de 2 cms de long, adhérent à une masse tumorale de 6 cms de diamètre qui pénètre dans la musculuse de l'antre, infiltre la sous-muqueuse mais n'ulcère pas la muqueuse.

HISTOLOGIE (Dr. MARTIN, coupes n° 5.694 & 5.698) : prolifération épithéliale maligne, faite de cellules cylindriques claires ou éosinophiles, à gros noyaux hyperchromatiques, agencées en tubes réguliers, ou végétants ; certaines, polygonales, sont disposées en petites travées ou en épais cordons épidermoïdes ne subissant jamais une kératinisation complète ; le stroma fibroblastique est abondant et remanié par de larges foyers de nécrose suppurée. Cette tumeur envahit le muscle et la sous-muqueuse pylorique, par contiguité et sous forme de foyers vasculaires et nerveux.

L'origine vésiculaire de cet épithélioma est attestée par l'examen de la biopsie vésiculaire : en effet une prolifération de même type se substitue à la muqueuse vésiculaire en dessinant des végétations et infiltre toute sa paroi, au sein d'une stroma-réaction scléreuse intense.

EVOLUTION : Après l'intervention l'état de la malade continue à s'aggraver ; elle meurt chez elle le 30 mars 1961.





CONCLUSION : Epithélioma mixte, typique excréto-biliaire, à cellules claires ou éosinophiles de structure glanduliforme et métaplasique épidermoïde, à stroma abondant et remanié, du corps de la vésicule, infiltrant le foie et la région duodéno-pylorique, sans lithiasse. Décès 14 mois après les premiers symptômes cliniques.

#### OBSERVATION 44

Mme H... Emma, 70 ans, hospitalisée en février 1961 à l'Hôtel Dieu de Rouen, dans le service du Dr. FLOURENS, pour les douleurs thoraciques basses.

CLINIQUE : aucun antécédent pathologique. A la fin de janvier 1961, apparition brutale, sans cause déclenchante, d'une douleur de la base de l'hémithorax droit, très intense, constrictive, à irradiation scapulaire droite, précédée d'une anorexie accompagnée de fièvre à 38° et d'un subictère, avec hépatomégalie douloureuse et progressivement croissante. En mars se développent une tumeur de l'hypochondre droit, séparée du foie par un sillon, une ascite avec circulation collatérale, des poussées fébriles à 39°.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.800.000 G.R. ; V.G. = 1,02
- Formule sanguine : 14.000 puis 21.000 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 84 %) ; lymphocytes : 11 % ; monocytes : 5 %)
- Bilan fonctionnel hépatique globalement perturbé.
- Taux de prothrombine : 70 % - Protéïnémie normale;
- Transaminases normales.
- Radiographies vésiculaires après opacification per os ; mauvaise imprégnation de la vésicule qui marque une empreinte sur l'angle colique droit.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : pyocholécystite.

INTERVENTION le 24.3.1961 (Dr. FLOURENS) : énorme vésicule, dure, adhérente au colon transverse et à l'épiploon. On la dégage très difficilement. Cholécystectomie de haut en bas.



MACROSCOPIE : vésicule en hameçon de 13 cms de longueur, à paroi très épaisse et scléreuse, contenant 6 calculs blancs-châtres. La muqueuse, amputée par des foyers suppurés, nécrotiques ou hémorragiques, est végétante au niveau du fond. Le siphon est moins altéré. Aspect macroscopique d'une cholécystite suppurée avec suspicion d'épithélioma du fond de la vésicule.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 26.868) : au niveau du fond de la vésicule existe effectivement une prolifération épithéliale maligne, faite tantôt de cellules cubiques, basophiles, agencées en tubes assez réguliers, tantôt de grandes cellules claires épidermoïdes disposées en travées épaisses. Cette prolifération tumorale dont le stroma scléreux et abondant, infiltre toute la paroi jusqu'à la séreuse qui contient des groupes cellulaires néoplasiques ; elle respecte l'infundibulum et le corps. Un ganglion cervical est libre de métastases. De plus la paroi du corps vésiculaire est remaniée par des lésions granulomateuses contenant des micro-abcès et des amas lipophagiques. Une biopsie hépatique révèle l'existence d'une stéatose et d'une sclérose portale très inflammatoire traduisant une angiocholite ascendante.

EVOLUTION : la malade meurt fin avril 1961.

CONCLUSION : Epithélioma mixte, typique excréto-biliaire à cellules basophiles et métaplasique épidermoïde, à stroma scléreux abondant, du fond de la vésicule biliaire, associé à une cholécystite lithiasique intense. Décès 4 mois après la crise douloureuse révélatrice.

#### OBSERVATION 45

Mme A... 55 ans, consulte le Dr. PAILLARD en avril 1961, en vue d'une cholécystectomie.

CLINIQUE : Depuis 10 ans, elle présente, plusieurs fois par an des crises de coliques hépatiques, typiques dans leur siège et leur évolution. D'emblée la lithiase vésiculaire avait été radiologiquement prouvée.

Il n'existe aucune modification clinique récente ; c'est volontairement, lasse de ces crises douloureuses, que la malade demande à être opérée avant de partir en voyage.



EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Bilans hématologiques et hépatiques normaux.
- Vésicule lithiasique exclue à la cholangiographie orale.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : Lithiase vésiculaire.

INTERVENTION le 26.4.1961 (Dr. PIRONNEAU) : cholécystite lithiasique avec pédicule hépatique normal. Radiomanométrie. Cholécystectomie rétrograde.

MACROSCOPIE : Vésicule longue de 8 cms, à paroi assez épaisse, à muqueuse normale, contenant une bile verte filante, de nombreux calculs et une masse molle, blanchâtre de 1 cm de diamètre.

ETUDE HISTOLOGIQUE (Dr. MARTIN ; coupes n° 821) : la paroi de la vésicule a une structure normale, la muqueuse est régulière et ses villosités peu nombreuses sont parfois inflammatoires et congestives ; par contre il existe une atréisie cervicale due à une sclérose pariétale. La masse intra-vésiculaire est faite de franges ramifiées tassées les unes contre les autres, revêtues par des cellules cylindriques basophiles uni ou pluristratifiées ; l'intensité de cette prolifération, la présence d'anomalies nucléaires, l'infiltration cellulaire des axes conjonctifs font porter le diagnostic d'épithélioma papillaire végétant, diagnostic confirmé par le Pr. DELARUE.

Malgré des recoupes de la vésicule, la base d'implantation n'a pas été retrouvée. En aucun point il n'existe d'éléments tumoraux pariétaux.

EVOLUTION : Suites opératoires normales. Malade en parfait état général 2 ans après la cholécystectomie.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire à cellules basophiles, à stroma grêle, de structure villeuse, libre dans la cavité vésiculaire, associé à une lithiase, découvert à l'examen histologique systématique de la vésicule. Guérison apparente 2 ans après la cholécystectomie.





#### OBSERVATION 46

---

Mr. D..., 70 ans, consulte le Dr. PIRONNEAU en mai 1961.

CLINIQUE : aucun passé digestif. Brusquement, sans aucun prodrome, au début de mai 1961, apparaît une douleur violente de l'hypochondre droit avec anorexie, vomissements, fièvre, et frissons.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

-- Radiographies : calcul du col de la vésicule.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : cholécystite aigue sur lithiasc enclavée.

INTERVENTION le 1.6.1961 (Dr. PIRONNEAU) : pyocholécyste sous tension avec effectivement un calcul du collet : l'écoulement de pus par le cholédoque fait que l'on s'abstient d'une cholangiographie per-opératoire. Cholécystectomie rétrograde.

HISTOLOGIE (Dr. TOURNEUR) : cette vésicule est le siège de lésions anciennes de cholécystite scléreuse, avec poussée aigue inflammatoire suppurée. On y trouve également des zones de prolifération épithéliomateuse tubulée, typique, s'étendant à toute l'épaisseur de la paroi, et dans un petit ganglion juxta-pariétal. Dans l'ensemble, cette extension reste limitée à la paroi.

EVOLUTION : aucun signe d'évolution cancéreuse localement ni à distance, 2 ans après la cholécystectomie.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire du corps de la vésicule, avec métastase ganglionnaire juxta-pariétale, associé à une cholécystite lithiasique, découvert à l'examen histologique systématique de la vésicule. Guérison apparente 2 ans après la cholécystectomie.

#### OBSERVATION 47

---

Mr. L... Jean, 48 ans, consulte le Pr. P. JOUANNEAU en mai 1961.

CLINIQUE : ce malade sans passé digestif, a présenté



récemment un ictère, devenu progressivement très foncé, indolore, invariable, sans grosse vésicule perceptible.

DIAGNOSTIC PRE-OPERATOIRE : cancer du pancréas.

INTERVENTION le 10.6.1961 (Pr. JOUANNEAU) : tumeur du fond vésiculaire sur laquelle est collé un manchon épiploïque. D'autre part, l'hépatique est enserré dans une tumeur manifestement maligne qui l'étrangle au-dessus de l'abouchement du cystique. Cholécystectomie rétrograde. Prélèvement d'un fragment de la tumeur de l'hépatique. Montage de la première anse jéjunale en Y pour anastomose hépato-jéjunale.

MACROSCOPIE : vésicule de 6,5 sur 3 cms, non lithiasique, contenant une tumeur arrondie de 2 cms de diamètre, développée, à partir du fond vésiculaire.

HISTOLOGIE : (Pr. LAUMONIER ; coupes n° 22.041) : il existe une prolifération épithéliale maligne différenciée, faite de cellules cylindro-cubiques claires ou basophiles très riches en monstruosité nucléaires, agencées en tubes réguliers, ou végétants au sein d'une stroma-réaction scléreuse. Cet épithélioma de type excréto-biliaire envahit :

- toute la paroi du fond vésiculaire jusqu'à la séreuse, avec de nombreuses images d'envahissement vasculaire et nerveux ;

- toute la paroi de la région cervico-cystique ;

- et celle du fragment biopsié du canal hépatique

En dehors des zones tumorales la vésicule a une paroi mince revêtue par une muqueuse plane.

EVOLUTION : décès 48 heures après l'intervention. Pas d'autopsie.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules claires ou basophiles, à stroma scléreux, de structure glandulaire, exophytique et infiltrant, du fond de la vésicule biliaire, associé à une localisation néoplasique de la région cervico-cystique et du canal hépatique. Pas de lithiasc vésiculaire. Décès post-opératoire 1 mois après l'ictère révélateur.



## OBSERVATION 48

Mme D... Odette, 57 ans, institutrice, 14 enfants, consulte le Dr. FABLET, le 22 Avril 1961, pour des douleurs épigastriques.

CLINIQUE : vers 1950, épisode digestif caractérisé par des crampes épigastriques survenant quotidiennement, sans horaire fixe, non calmées par les repas, durant 1 mois. Depuis 6 semaines, la malade ressent des "tiraillements" épigastriques, presque quotidiens, sans horaire fixe, calmés parfois par l'alimentation. Ces douleurs s'accompagnent d'une anorexie totale, d'un amaigrissement de 4 kgs et de digestions lentes.

L'examen somatique ne révèle qu'un signe de MURPHY.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- cholécystographie par voie orale : vésicule exclue.

INTERVENTION le 28 juin 1961 (Dr. JOUANNEAU) : existence d'un épithélioma vésiculaire sur vésicule lithiasique, avec propagation du processus néoplasique à la voie biliaire principale. Il existe d'autre part un nodule métastatique hépatique.

HISTOLOGIE (Pr. LAUMONIER, coupes n° 22.287) : le fragment de biopsie hépatique est presque entièrement occupé par les éléments d'une prolifération épithéliale maligne différenciée. Il s'agit de cellules cylindriques ou cubiques claires ou basophiles, manifestement tumorales, très riches en monstruosités nucléaires et en mitoses asymétriques. Elles sont disposées en tubes réguliers ou un peu végétants au sein d'une stroma-réaction fibreuse peu importante.

EVOLUTION : décès le 25 novembre par coma hépatique.

CONCLUSION : Epithélioma typique excréto-biliaire, à cellules claires ou basophiles, à stroma scléreux, de structure glandulaire, du corps de la vésicule biliaire, associé à une lithiase. Extension péri-pédiculaire. Métastase hépatique. Décès 9 mois après le début clinique.





## OBSERVATION 49

Mme L... 49 ans, vue en consultation par le Pr. Marcel ROUX en octobre 1961.

CLINIQUE : antécédents de coliques hépatiques et de crises de cholécystite aiguë depuis 30 ans, avec présence d'une grosse vésicule palpable.

Récemment l'existence de douleurs continues et d'un amaigrissement de 10 kgs coïncide avec une augmentation nette de la masse vésiculaire.

INTERVENTION (Pr. M. ROUX) en octobre 1961. Cholecystectomy.

MACROSCOPIE : vésicule piriforme, de 12 cms de long, à parois dures contenant 16 calculs polyédriques brunâtres de 1 cm de diamètre.

La région infundibulaire est occupée par une tumeur blanchâtre, refoulant et sténosant le col, bourgeonnante, infiltrant le foie sur une longueur de 7 cms et une épaisseur de 3 à 4 cms.

L'examen chimique et spectrographique des calculs montre qu'ils sont constitués uniquement par du cholestérol et des pigments biliaires ; leur radio-activité est nulle.

HISTOLOGIE (Dr. MARTIN ; coupes n° 929) : la paroi du fond vésiculaire est constituée par une lame scléreuse inflammatoire ; la région infundibulaire est envahie par de petites cellules cubiques ou cylindriques claires, légèrement mucinophiles disposées en formations alvéolaires, en travées épaisses, en nappes homogènes, ou en végétations. Stroma grêle. Ce tissu tumoral infiltre le foie en même temps que se produit une réaction inflammatoire importante.

CONCLUSION : Epithélioma atypique à cellules claires, de structure alvéolaire et trabéculaire, de la région infundibulaire, associé à une cholécystite lithiasique. Infiltration hépatique à partir de la tumeur.



## OBSERVATION 50

Mme O... Adrienne, 55 ans, hospitalisée dans le service du Pr. CH. DEBRAY le 6 septembre 1961, pour un ictère.

CLINIQUE : aucun antécédent digestif. Une grossesse normale.

En janvier 1961 apparaissent des douleurs épigastriques intermittentes, survenant par crises de 48 heures ; la malade commence à maigrir.

En Juin 1961 : les douleurs augmentent d'intensité, deviennent permanentes et s'accompagnent d'une anorexie progressive.

Au début de juillet 1961 le médecin consulté constate l'existence d'un gros foie et d'une grosse vésicule.

Le 26 juillet survient un ictère intense, généralisé, accompagné d'un prurit, très intense, de douleurs coliques basses, en barre et de vomissements biliaires, tandis que l'amai-grissement s'accélère (6 kgs en 1 mois).

Le jour de l'hospitalisation l'ictère persiste, très foncé. L'abdomen est tendu avec une matité déclive. L'hépatomégalie est importante, comble le creux épigastrique ; on palpe une encoche sur le bord antérieur du foie et 2 nodules très durs épigastriques.

Pas de splénomégalie ni d'adénopathies périphériques.

Brusquement, le soir même de son entrée à l'hôpital, la malade fait une hématémèse.

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 3.010.000 G.R. ; V.G. = 0,99
- Formule sanguine : 22.500 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 92 % ; lymphocytes : 4 % ; monocytes : 4 %)
- V.S. : 61/88
- Bilan hépatique : tests de flocculation normaux.
- Taux de prothrombine : 52 %.
- Cholestérol total : 4,20 g/l ; estérifié : 0,60 g/l ; Rapport E/T = 0,14.
- Protéïnémie : 63 g/l hypo albuminémie.
- Laparoscopie (Dr. PAOLAGGI, le 11.9.1961) : le foie à l'aspect d'un foie de stase biliaire parsemé de taches blanchâtres du fait soit d'une péri-hépatite, soit de métastases. Pas de biopsie à cause du syndrome hémorragique.



DIAGNOSTIC CLINIQUE : foie métastatique d'origine indéterminée.

INTERVENTION (Dr. HEPP, le 25.9.1961) : nombreuses métastases hépatiques. La lésion primitive semble bien être un cancer de la vésicule biliaire propagé au pédicule hépatique. Vésicule très dure. On ne touche pas à la vésicule. Comme le bloc néoplasique englobe le duodénum, et que la malade est en sténose, on fait une gastro-entérostomie postérieure, trans-mésocolique ; puis l'on vérifie par ponction du foie l'obstacle. Radiographies : celles-ci montrent l'existence d'une dilatation considérable des canaux intra-hépatiques. On sectionne le foie au bord gauche du ligament rond et l'on ouvre dans ce sillon, un canalicule biliaire venant peut-être du lobe carré. Comme il n'est pas question de faire une anastomose régulière, on introduit dans cette brèche un petit tube de polythène qu'on conduit dans l'estomac, en rapprochant celui-ci du foie, sorte d'opération de DOGLIOTTI atypique. C'est à ce moment qu'on s'aperçoit qu'il persiste une fuite biliaire très importante, par le canal gauche, aussi introduit-on un tube de polythène dans ce canal, à travers le parenchyme. Ce tube, comme le précédent, sera amené dans l'estomac et introduit en tube perdu dans sa cavité. Sur son trajet il est entouré d'épiploon.

EVOLUTION : décès le 18.10.1961.

AUTOPSIE (coupes n° 6.148) : sujet cachectique, pâle, et ictérique. Péritonite purulente. Tumeur occupant toute la région sous-hépatique, de la taille d'un poing, d'aspect lardacé avec des plages de nécrose et d'hémorragies. La dissection montre que :

- la tumeur volumineuse et bourgeonnante occupe le col et le corps et, ne laissant libre que le fond de la vésicule rempli par une bile blanche. Cette tumeur infiltre largement le foie, englobe les voies biliaires qui sont cathétérisables et revêtues par une muqueuse normale, englobe le premier duodénum qui est sténosé et infiltre le pancréas autour du bas cholédoque.

- la vésicule n'est pas lithiasique ;
- le foie contient de nombreux nodules métastatiques ;
- il existe des adénopathies coeliaques.

Les autres organes abdominaux sont normaux. Pas de métastases thoraciques.

HISTOLOGIE (coupes n° 6.148) : les coupes intéressant la région cervico-cystique et le corps sont envahies par une prolifération tumorale maligne, faite tantôt de cellules cylindriques basophiles ou cubiques claires disposées en formations





glandulaires ou formant des amas sans structure ; il existe par endroits une sécrétion mucipare importante.

En d'autres points la prolifération est faite de grandes cellules éosinophiles, riches en monstruosités nucléaires, agencées en travées enchevêtrées dans un stroma scléreux réalisant l'aspect d'un épithélioma épidermoïde ; nombreux remaniements nécrotiques.

Cette prolifération envahit toute la paroi de la vésicule, infiltre le foie, qui est de plus truffé de nodules néoplasiques. L'extension se fait également le long de la voie biliaire principale et en particulier dans la paroi du cholédoque jusqu'au deuxième duodénum ; les cellules infiltrent la sous-muqueuse et la muqueuse duodénale et le parenchyme pancréatique adjacent. Métastases ganglionnaires de même type. Le stroma tumoral est tantôt fibreux, tantôt le plus souvent remanié par des plages de nécrose et d'hémorragies.

CONCLUSION : Epithélioma mixte, excréto-biliaire typique à cellules basophiles ou claires et métaplasique épidermoïde du col et du corps de la vésicule, sans lithiasc, réalisant une masse tumorale hépato-vésiculaire. Extension au pédicule hépatique et au duodénum. Métastases hépatiques. Décès 11 mois après le début clinique.

#### OBSERVATION 51

---

Mme B... Marie, 85 ans, hospitalisée dans le service du Pr. R. WORMS le 5.11.1961 pour une altération de l'état général avec troubles digestifs.

CLINIQUE : ictère indolore et apyrétique en 1951. Crises de coliques hépatiques typiques au début de 1960.

Au début de novembre 1961, apparition progressive d'asthénie et d'anorexie avec amaigrissement puis de diarrhée et de vomissements.

La malade est pâle et subfébrile (37° - 37°8) ; le foie n'est pas palpable mais on perçoit une masse battante et sensible de l'hypochondre gauche. Pendant son hospitalisation, elle présente à plusieurs reprises des bouffées vasomotrices avec poussées hypertensives à 20 de maximum.



EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération : 2.540.000 G.R.
- Formule sanguine : 29.500 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 92 %)
- V.S. : 10/25 - Urée : 1,90 g/l
- Culot urinaire : hématurie ; présence de nombreux germes et de leucocytes.
- Radiographies abdominales sans préparation : gros anévrysme partiellement calcifié de l'aorte abdominale.
- F.O. : artères grêles et hémorragies rétinienne.

EVOLUTION : malgré le traitement antibiotique mis en oeuvre devant l'hyperleucocytose, et la réanimation, l'état général s'altère de plus en plus, l'hyperleucocytose s'accroît (40.200 G.B. dont 87 % de polynucléaires neutrophiles). Le 28.11.1961, survient une douleur sous-hépatique avec légère défense de la paroi, sans ictère, puis une hématémèse. Décès le 30.11.1961.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : abcès du foie chez une malade porteuse de lésions artérielles multiples.

AUTOPSIE : elle met en évidence

- un volumineux anévrisme de l'aorte abdominale, thrombosé et fissuré dans le rétro-péritoine ;
- un volumineux abcès du foie situé dans le lobe droit près du bord antérieur à la paroi dure et épaisse ainsi que 3 nodules intra-hépatiques blanchâtres et durs ;
- une vésicule biliaire calculeuse, à paroi épaisse ;
- un abcès du lobe inférieur du poumon gauche.

HISTOLOGIE (Dr. MARTIN ; coupes n° 17.888) : prolifération épithéliale maligne polymorphe : certaines cellules cylindriques, basophiles ou muco-sécrétantes riches en monstruosités nucléaires sont agencées en formations glanduliformes, papillaires, trabéculaires ou en amas ; d'autres cellules, éosinophiles, plus grandes sont organisées en boyaux épidermoïdes parakératosiques. Le stroma est fibroblastique. Le tissu tumoral est remanié par des plages de nécrose et de suppuration.

Cette prolifération occupe toute la paroi de la vésicule. Métastases hépatiques et pulmonaires en grande partie nécrosées et suppurées.



CONCLUSION : Epithélioma polymorphe glandulaire, atypique et métaplasique épidermoïde, à stroma fibroblastique en partie nécrosé et suppuré, du corps de la vésicule biliaire ; associé à une lithiase. Métastases hépatiques et pulmonaires. Décès 1 mois après l'apparition d'une altération de l'état général, peut-être dû en partie aux lésions artérielles.

#### OBSERVATION 52

M. K... Jean-Ferdinand, 76 ans, hospitalisé le 10 mars 1962 dans le service du Pr. CH. DEBRAY, pour un ictère.

CLINIQUE : en janvier 1962 s'installe une altération progressive de l'état général et vers le 20 février apparaît un ictère indolore, apyrétique, devenant rapidement très foncé, accompagné d'un léger prurit, non influencé par la corticothérapie. Une fièvre à 38° apparaît secondairement.

L'examen clinique n'apporte pas d'autres renseignements.

#### EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

- Numération normale.
- Formule sanguine : 16.800 G.B. (polynucléaires neutrophiles : 91 %).
- Bilan fonctionnel hépatique : tests de floculation normaux.
- Taux de prothrombine : 44 %.
- Cholestérol total : 6,20 g/l ; estérifié : 0,80 g/l.
- Protéïnémie : 60 g/l. Rapport A/G = 0,88
- Electrophorèse : augmentation des alpha2 et des bêta globulines ;
- Lipémie : 4,70 g/l - Urée : 1 g/l.
- Phosphatases alcalines : 320 mg.
- Transaminases S G P T : 240 U.
- Radiographies du thorax et de l'abdomen sans préparation = normales.

DIAGNOSTIC CLINIQUE : lithiase du cholédoque à forme urémigène.



[illegible]

INTERVENTION le 16.3.1962 (Dr. LACOMBE) : foie de cholestase verdâtre augmenté de volume. Au sein d'un bloc sous-hépatique on libère la vésicule biliaire de consistance extrêmement ligneuse et très vraisemblablement néoplasique. On sent à l'intérieur 1 ou 2 petits calculs. L'exploration de la voie biliaire principale est difficile car il existe une masse tumorale qui l'englobe et qui rétracte jusque dans le hile du foie la première portion du duodénum. Cholangiographie par ponction trans-vésiculaire ; présence de lacunes vraisemblablement tumorales dans la vésicule biliaire ; cystique fin s'abouchant dans un cholédoque dont la portion sus-duodénale est de calibre absolument minuscule, vraisemblablement englobé dans des tissus néoplasiques.

La dilatation des voies biliaires intra-hépatiques est considérable ; au-dessus le cholédoque reprend un calibre normal ; le passage se fait bien dans le duodénum. Il s'agit donc probablement d'un néoplasme de la voie biliaire accessoire ayant envahi le pédicule hépatique.

Etant donné l'état général du malade, il paraît déraisonnable d'envisager une dérivation intra-hépatique et l'on se borne à faire une cholécystectomie qui permet une biopsie sous-hépatique.

BIOPSIE (coupes n° 6.492) : la paroi est infiltrée par une prolifération épithéliale maligne faite de grosses cellules monstrueuses éosinophiles disposées en travées, en tubes, ou sans ordre dans un stroma grêle inflammatoire.

EVOLUTION : décès le 7ème jour après l'intervention. Nous avons pu faire l'autopsie le jour même.

MACROSCOPIE : pas d'ascite. Foyer opératoire normal. Foie de stase (2 kgs) non métastatique.

La dissection des voies biliaires montre que la vésicule biliaire, volumineuse, blanchâtre, a une paroi épaisse de 5 à 10 mms ; elle n'est pas lithiasique mais sa muqueuse hémorragique, irrégulière, dessine d'épaisses végétations endo-vésiculaires. Le tissu se prolonge le long de toutes les voies biliaires extra-hépatiques. Il n'existe pas d'adénopathies évidentes.

Il n'existe pas non plus de métastases macroscopiques viscérales abdomino-pelviennes, thoraciques ou encéphaliques.

HISTOLOGIE (coupes n° 6.512) : prolifération épithéliale maligne peu différenciée, faite de cellules inégales arrondies, acidophiles ou claires, à gros noyaux inégaux, souvent très volumineux et irréguliers. Les cellules sont disposées en amas, ou en travées tassées les unes contre les autres ; séparées



par de fins tractus fibreux, ébauchant par endroits seulement, des formations tubulaires. Le stroma fibreux est peu abondant souvent inflammatoire, et subit par endroits une transformation colloïde autour de tubes muco-sécrétants.

Cette prolifération tumorale est retrouvée sur toutes les coupes intéressant la vésicule biliaire. Elle forme d'épaisses végétations et même de véritables bourgeons néoplasiques qui comblent la lumière vésiculaire ; elle épaissit la muqueuse, infiltre la sous-muqueuse et la musculuse, dont il ne persiste plus aucune fibre. La sous-séreuse est représentée par une épaisse couche fibreuse qui elle-même est infiltrée de travées néoplasiques et parcourue par des vaisseaux injectés de cellules tumorales et par des nerfs envahis ; ce tissu tumoral se prolonge dans la sous-muqueuse du cystique et tout le long du pédicule hépatique jusqu'au hile.

Le foie est le siège de nombreux thrombi-biliaires à prédominance centro-lobulaires ; les espaces porte sont infiltrés d'éléments inflammatoires et par quelques amas néoplasiques.

Le pancréas et le tissu pré-pancréatique sont largement remaniés par des plages de cyto-stéato-nécrose entourées d'une réaction inflammatoire importante et contenant même de nombreux abcès.

Les autres viscères sont peu modifiés.

CONCLUSION : Epithélioma atypique, à cellules éosinophiles, ou muco-sécrétantes, de structure polymorphe, à stroma peu abondant, du corps de la vésicule biliaire, sans lithiase. Extension péri-pédiculaire. Métastases hépatiques à topographie périportale. Décès 8 mois après les premiers symptômes cliniques.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100

## C O N C L U S I O N S

-----

L'étude de 52 observations nous a permis de préciser un certain nombre de caractères cliniques, évolutifs et anatomo-pathologiques concernant l'épithélioma primitif de la vésicule biliaire.

1°- FREQUENCE : ce cancer est rare mais non exceptionnel, découvert dans 3,5 % des prélèvements vésiculaires examinés dans un Service Spécialisé.

2°- DONNEES ETIOLOGIQUES : les trois constatations suivantes ressortent :

a- La femme est plus souvent atteinte que l'homme (78,8 %).

b- L'association lithiase - cancer, inconstante, est beaucoup plus fréquemment rencontrée chez la femme (75,6 %) que chez l'homme (27,2 %) ; on a probablement surestimé le rôle étiologique de la lithiase biliaire.

c- L'absence d'antécédents pathologiques évoquant une affection biliaire est constatée non seulement chez les sujets indemnes de lithiase (dans 72,2 % des cas), mais aussi chez les lithiasiques (dans 58,8 % des cas) ; dans ces conditions, le rôle favorisant des infections vésiculaires chroniques n'est pas démontré.





3°- DONNEES CLINIQUES : le mode de début, important à préciser, revêt deux modalités :

- tantôt progressif (73 % des cas) se traduisant par une modification de la symptomatologie antérieure ou l'apparition de signes vésiculaires chez un sujet indemne de passé digestif ;

- tantôt aigu (23 % des cas), ce qui conduit à l'intervention rapidement. L'habituelle découverte de lésions déjà évoluées témoigne de la latence initiale de l'affection qui, à la période d'état, réalise des tableaux variés et souvent trompeurs.

4°- EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES : aucune de celles qui ont été proposées n'est susceptible de conduire à un diagnostic précoce ; la laparoscopie, comme la méthode cytologique (tubage duodéal, liquide d'ascite) permettent de reconnaître le cancer mais non son origine.

5°- L'EXAMEN HISTOLOGIQUE SYSTEMATIQUE DES PIECES DE CHOLECYSTECTOMIE, suivant une technique précise, est le meilleur moyen de reconnaître ce cancer, en particulier lorsqu'il est encore localisé ; la lésion peut en effet échapper au palper per-opératoire et même à l'examen macroscopique de la pièce.

6°- ANATOMIE MACROSCOPIQUE. On peut distinguer :

- des tumeurs localisées, aussi souvent végétantes qu'infiltrantes, dont le siège électif est la région cervico-cystique ; elles représentent 40 % des cas et sont plus fréquentes chez l'homme ;



- des tumeurs diffuses, essentiellement infiltrantes, plus fréquemment observées chez la femme ; dans un tiers des cas existe une masse hépato-vésiculaire dont l'évolution semble moins rapide que celle des autres formes de cancer.

7°- ANATOMIE MICROSCOPIQUE. Parmi les formes histologiques :

- le type excréto-biliaire différencié est le plus fréquent ; il représente plus des trois quarts des formes localisées et moins de la moitié des formes diffuses dont la structure est souvent atypique ;

- le type métaplasique épidermoïde pur est rare ; il ne représente le plus souvent qu'une partie d'un épithélioma glandulaire. La sécrétion mucigène n'est jamais apparue suffisamment importante pour que soient isolées des formes métaplasiques colloïdes ;

- les métastases s'observent avec la même fréquence dans les différentes formes macroscopiques et sans relation avec le type histologique.

Deux constatations méritent d'être soulignées :

- les seuls cancers "in situ" observés étaient associés à une autre localisation tumorale évidente au niveau de la vésicule ;

- certains cancers semblent s'accompagner plus fréquemment d'une atteinte néoplasique uni ou pluri-segmentaire de l'arbre biliaire. Il s'agit de formes localisées ou diffuses (exceptionnellement de masse hépato-vésiculaire), presque toujours très différenciées, comportant une atteinte vasculo-nerveuse importante, très inconstamment associées à la lithiase et évoquant certains cancers expérimentaux.



8°- EVOLUTION ET TRAITEMENT. Le pronostic du cancer vésiculaire est sombre :

- l'évolution spontanée aboutit à la mort en 6 mois environ ;

- les interventions chirurgicales palliatives ou curatrices sont grevées d'une forte mortalité (33 % dans les lésions évoluées, 14 % dans les lésions apparemment extirpables).

Bien qu'une minorité de cas seulement puissent bénéficier de l'exérèse, ces constatations justifient que la cholécystectomie soit préconisée devant toute cholécystite rebelle aux thérapeutiques médicales et chaque fois que des symptômes vésiculaires anormaux se manifestent chez un lithiasique.

VU : LE DOYEN

L. BINET

VU : LE PRESIDENT DE THESE

J. DELARUE

VU et Permis d'Imprimer

Le RECTEUR de l'Académie de Paris

J. ROCHE





B I B L I O G R A P H I E

- AHLEMAN H.R. et LANGE L. - Cholezysto-tomographie und Gallenblasen Leertomographie.  
Fortsch. Röntg. 1953, 78, 554.
- ARIANOFF A. - Considérations sur le cancer de la vésicule biliaire.  
Acta Chir. Belg. 1951, 50, 186.
- ARIANOFF A. - Les tumeurs de la vésicule biliaire.  
Scalpel 1951, 104, 887.
- ARMINSKI T.C. - Primary Carcinoma of Gall-Bladder.  
Cancer 1949, 2, 379.
- AWOKI T. - Über einen Hornkrebs der Gallenblase.  
Virch. Arch. Path. Anat. u. Phys. u. Klin. Med. 1926, 258, 276.
- AZZOLINI A. - Considerazione sulla iconografia radiologica di una colecisti a "porcellana" neoplastica.  
Radiol. Med. 1952, 38, 9.
- BAIN G.O. - ALLEN F.B.R. et SILBERMANN O. - Induction in hamsters of biliary carcinoma by intracholecystic methycholanthrene pellets - Cancer 1959, 19, 93.
- BAIN G.O. et GORT J. - Osservazioni su di un caso di carcinoma della colecisti in un soggetto calcolotico -  
Arch. Ital. Cl. Tumori, 1958, 2, 981.
- BARBOSA E. et BATE R.G. - Primary carcinoma of the Gallblader  
J. of Int. College of Surg. 1958, 29, 281.
- BARLOW L. - Radium in gallstones.  
Arch. of the Middlesex hosp. 1912, 27, 108 et 1913, 30, 87.
- BARNES T.G. - Argentaffinoma (carcinoid) on gallblader ; case report.  
Surg. 1952, 32, 723
- BARLETT M.K. et QUINBY Jr W.C. - Surgery of the biliary tract.  
Mortality and complications of cholecystectomy and choledostomy for chronic-cholecystitis.  
New Engl. J. Med. 1956, 254, 4.



- BENHAMOU J.P. , GOTTFRIED A., DARNIS F. et FAUVERT R. - Cancer de la voie biliaire principale.  
Sem. Hôp. 1959, 35, 89.
- BENJAMIN E.G. - Carcinoma of the Gall Bladder. Analysis of the 70 cases.  
Minnesota Med. 1948, 31, 537.
- BER P. - A propos d'un cancer débutant de la vésicule biliaire.  
Acta Gastro-enterol belg. 1947, 10, 389.
- BERTRAND I., COUINAUD C. et KANOUI F. - Epithélioma "in situ" de la vésicule biliaire  
Pr. Med. 1954, 62, 1429.
- BERTRAND-FONTAINE Mme TH, ORCEL L. et de LAGUILLAUMIE B. - Une forme particulière de cancer des canaux biliaires : le cancer de la région cervico-cystique (à propos d'une nouvelle observation).  
Arch. Ana. Path. 1961, 9, 460.
- BETZ E.H. - Données pathogéniques et étiologiques concernant le cancer des voies biliaires.  
Actualités Anatomopathologiques et biologiques MASSON Ed. 1958, pp 210-233.
- BIERING A. - Galdeblaere cancer hos 13 Aars Pige.  
Nordisk medicin hospitalstidende, Stockholm 1946, 29, 64.
- BIGNARDI P. - Rilievi anatomo-clinici sul sarcoma della colecisti  
Mal. dell'Ep. Dig. 1960, 27, 121.
- BOCK E. et HENNING H. - Der nichtoperierte Gallenstein-krank und Gallenstein-sträger.  
Arztliche Wochsch. 1959, 14, 943.
- BOOHER R.J. et PACK G.T. - Cancer of Gallbladder : Report of a 5-year cure of anaplastic Carcinoma with metastasis.  
Am. J. Surg. 1949, 78, 175.
- BORGERSON R.J. , Del BECCARO E.J. et CALLAGHAN P.J. - Polypoid lesions of the gallbladder.  
Arch. of. Surg. 1962, 85, 234.
- BOSSART P.A., PATTERSON A.H. et ZINTEL H.A. - Carcinoma of the gallbladder. A report of seventy six cases.  
Am. J. Surg. 1962, 103, 366.
- BOURGEON R., PIETRI H., PANTIN J.P., CATALANO H., GUNTZ M. et VIDEAU J. - Un aspect nouveau des tumeurs de la vésicule biliaire.  
Afrique Fr. Chir. 1955, 13, 521.



- BOYCE F.F. and Mc FETRIDGE E.M. - Carcinoma of the gallbladder ; a critique based on an analysis of 25 cases from Charity Hospital in New Orleans.  
In ternat. Science Digest 1936, 21, 67.
- BROWN R.C. et BROWN R.J. - Hamartoma of the gall bladder in a child.  
The J. of Pediat 1958, 52, 319.
- BURDETTE W.J. - Carcinoma of the Gallbladder -  
Ann. Surg. 1957, 145, 832.
- BURROWS H. - An experimental inquiry into the association between gallstones and primary cancer of the gallbladder -  
Brit J. Surg. 1933, 20, 607.
- BURROWS H. - Gallstones and cancer : a problem of Aetiology, with Special Reference to the Role of Irritation.  
Brit. J. Surg. 1939, 27, 166.
- CAMPBELL D.A. - A clinical study of Carcinoma of the gall Bladder.  
Ann. Surg. 1941, 113, 1068.
- CACHIN M. - Les indications de la cholecystectomie dans la lithiase biliaire.  
Rev. Med. 1962, 3, 529.
- CARDINAL J. - Sur le cancer primitif de la vésicule biliaire. Considérations cliniques et pratiques.  
Thèse Paris, 1953 -N° 125.
- CARNOT P. - Les calculo-cancers-biliaires.  
Paris Méd. 1929, 71, 481.
- CAROLI J. - Les maladies du foie, des voies biliaires et du pancréas.  
Flammarion édit. Paris 1951, pp. 1019-1025.
- CARRERA G.M. et OCHSNER S.F. - Polypoid mucosal lesions of gallbladder.  
J.A.M.A. 1958, 166, 888.
- CASS A. GLASS K. et SMITH J. - Biliary tract surgery in retrospect. Australian and New Zealand J. Surg. 1958, 27, 193.
- CHAMPEAU M. - Traitement de la lithiase biliaire.  
Rev. Prat. 1953, 3, 897.
- CHAUVENET A. - A propos de deux observations de sarcome de la vésicule.  
J. Med. Bordeaux 1955, 132, 589.





- CHENE P. et CARDINAL J. - Sur le cancer primitif de la vésicule biliaire.  
Gaz Med Fr. 1954, 61, 691.
- SCHILDS S.B. et JOHNSON M.E. - Carcinoma of the gall bladder.  
Ann. J. Surg. 1952, 83, 212.
- CHIRAY M. et PAVEL I. - La vésicule biliaire et ses voies d'excrétion.  
Masson Ed. Paris 1936.
- CLAGETT O.T. - Diseases of the Gall bladder. Diagnosis and Management.  
S. Clin. North America 1945, 25, 929.
- CLAISSE P. - Cancer primitif des voies biliaires.  
Pres. Med. 1897, p. 139.
- COATE J.D. - Roentgenologic demonstration of tumors of gall-bladder.  
Am. J. Roentg. 1941, 46, 329.
- COMFORT M.W., GRAY H.K. et WILSON J.M. - Silent gallstone ; A ten to twenty five year follow - up Study of 112 cases -  
Ann. Surg. 1948, 128, 931.
- COOKE K. JONES F.A. et KEECH M.K. - Carcinoma of the Gallbladder. A statistical study - Lancet 1953, 265, 585.
- COOPER W.A. - Carcinoma of the gallbladder  
Arch. Surg. 1937, 35, 431.
- CORNET A. et GUERRE J. - La lithiase biliaire des gens âgés.  
Presse Méd. 1962, 70, 2209.
- DANZIS M. - Carcinoma of the gall bladder. A report of 32 cases.  
J. Mount Sinai Hosp. 1951, 17, 467.
- D'AUNOY R., OGDEN M.A. et HALPERT B. - Primary carcinoma of the biliary system ; a clinico-pathological analysis of forty cases. Surg. 1928, 3, 347.
- DAVIS C. et GALT R.M. - "Porcelain" gallbladder associated with carcinoma of the colon.  
Arch. Surg. 1961, 83, 218.
- DEBRAY Ch. - Etude clinique et diagnostique du cancer des voies biliaires.  
Actualités gastro-enterologiques de l'Hôtel-Dieu, 1952.  
Masson ed. Paris 1953.



- DEETZ E. - Vier Weitere Fälle von Plattenepithelkrebs der Gallenblase ; ein Beitrag zur Frage der Epithel-Métaplasie. Arch. Für Path. Anat. und Physiol. und klin Med. 1901, 164, 381.
- DELANNOY E. LAGACHE G., DEVAMBEZ J. et GODEFROY VANDEVILLE Y. - Cancers de la vésicule révélés par l'anatomie pathologique après cholécystectomie pour lithiase. Lyon Chir. 1956, 51, 421.
- DELANNOY E., VERHAEGHE M., DEVAMBEZ J. et GODEFROY - VANDEVILLE Y. La place de l'hépatectomie partielle dans les cancers propagés au foie. Lille Chir. 1952, 7, 197.
- DELARUE J. - Le problème biologique du cancer - Masson ed. Paris 1947.
- DELARUE J. et FRUHLING L. - Cancer primitif du foie et des voies biliaires. Etudes anatomo-pathologiques et biologiques. Masson et Cie éd. 1958.
- DELARUE J., CHOMETTE G. et ARYEN D. - Le cancer chez le vieillard, Dénombrement nécropsique dans une population d'hospice. Bull. Ass. fr. Et. Cancer 1961, 48, 18.
- DELBET P. et GODARD H. - Inclusion de calculs biliaires humains dans la vésicule chez le cobaye. Bull. Ass. Fr. Et. Cancer, 1928, 17, 347.
- DEMEULENAERE L. - Contribution à l'étude clinique et anatomo-pathologique du cancer de la vésicule sans ictère. Acta gast. ent. Belg. 1950, 13, 38.
- DERMAN H. GERBARG D.S., KELLY J.H. PAUKER S. et SINGER J. - Are Gallstones and gallbladder carcinoma Related. J.A.M.A. 1961, 176, 450.
- DOMBROWSKI H. von - Zur Röntgendiagnostik des Gallenblasencarcinomes. Gastro-enterologia, 1961, 96, 246.
- DONHAUSER J.L. - Primary carcinoma of the gallbladder. A.M.A. Arch. Surg. 1958, 77, 918.
- DUPUY R. et VALLIN J. - Calculo-cancer de la vésicule biliaire. Gaz. Méd. Fr. 1960, 67, 547.
- DURAND - FARDEL M. - Recherches anatomico-pathologiques sur la vésicule et les canaux biliaires. Arch. Gén. Méd. 1840, 8, 167 et 1841, 10, 418.



- EELKEMA H.H. HODGSON J.R. et STAUFFER M.H. - Fifteen year follow-up of polypoid lesions of the gallbladder diagnosed by chole cystography.  
Gastro-enterology 1962, 42, 144.
- EISERTH P. - Adenomyome der Gallenblase -  
Virch Arch. path. Anat. 1938, 302, 717.
- ENDERLIN N. - Statistische Erhebungen über des Gallensteinleiden. Ein Beitrag zur Indikationstellung der Cholecystectomy.  
Schweiz Med. Wsche 1958, 88, 855.
- ENGELBART K. - Ueber dreifach primäre maligne Tumoren -  
Arz - Wsch 1958, 13, 942.
- ETALA E. - Cancer primitivo de la vesicula biliar -  
Arch It. Mal. Ap. Dig. 1959, 26, 5.
- EWING J. - Neoplasie diseases -  
New York 1940, Saunders Compagny ed
- EYCK E.A. ter - Fixed defects in the gall bladder -  
Wall Radiology 1958, 71, 840.
- FAHIM R.B. - Mc DONALD J.R. RICHARDS J.C. et FERRIS D.O. -  
Carcinoma of the Gallbladder : a study of its modes of  
Spread Ann. Surg. 1962, 156, 114.
- FARINACCI C.J. - Sarcoma bothryoïdes (a form of embryonal  
rhabdomyosarcoma) of the common bile duct.  
Cancer 1956, 9, 408.
- FIESSINGER N., ALBEAUX-FERNET M. et CHIGOT P.L. - Etude anatomique d'un cancer du foie d'évolution très lente : épithélioma cylindrique "en palissade". Caractère biologique soulevant l'hypothèse d'un "biliome".  
Ann. Ana. Path. 1938, 15, 784.
- FIESSINGER N. - Le cancer de la vésicule biliaire au cours de la lithiase biliaire.  
Journ. Prat. 1941, 55, 695 et 716.
- FINNEY J.M.T. jr et JOHNSON M.L. - Primary carcinoma of the gallbladder an additional reason for early removal of the calculous gallbladder.  
Ann. Surg. 1945, 121, 425.
- FINZI B. - Le neoplasie delle vie biliari extraepatiche.  
Minerva gastro enterologica 1960, 6, 84.
- FISCH J.C. - Primary Malignancy of the gallbladder  
Univ. Michigan M. Bull. 1951, 17, 265.





- FITCHETT G.W., SAVITT A.J. et ALDRICH E.M. - Carcinoma of the gallbladder.  
A study of 29 cases. Surgery 1955, 37, 726.
- FLEMING Mc CONNEL - Malignant Neoplasm of the gallbladder :  
Roentgenological Diagnosis.  
Radiology 1957, 69, 720.
- FORTNER J.G. - Experimental Induction of primary Carcinoma of Gall Bladder.  
Cancer 1955, 8, 689.
- FORTNER J.G. et NORRIS W.P. - Determination of radio activity of gallstones obtained from cases gall bladder Cancer.  
Cancer 1955, 8, 687.
- FORTNER J.G. et PACK G.T. - Clinical aspects of primary carcinoma of gallbladder.  
A.M.A. Arch. Surg. 1958, 77, 742.
- FORTNER J.G. et LEFFALL L.D. - Carcinoma of the gallbladder in dogs.  
Cancer 1961, 14, 1127.
- FRAISSE H. et HUSSEINI - La dégénérescence cancéreuse de la vésicule lithiasique. A propos d'une statistique médico-chirurgicale de 197 cas.  
J. Med. Lyon 1954, 35, 121.
- GAGLIARDI R.A. et GELBACH P.D. - Papilloma of gall bladder.  
Gastro Enterology, 1957, 32, 666.
- GAGNON G. et SIMARE E. - Chirurgie des voies biliaires : étude analytique de 1534 cas.  
The canadian Med. Ass. Journ. (Toronto) 1959, 81, 902.
- GALLART - MONES M. - Vésicule biliaire kystique-géante, calculeuse et néoplasique.  
Archives Mal. App. Digestif. 1959, 48, 1748.
- GALLART - ESQUERDO A. - BALAGUE J. et SERINANA BAYER J. -  
Consideraciones sobre el cancer primitivo de la vesicula biliar basadas en 20 casos personales. II Fegato 1957, 111, 115.
- GAMA CARPIO J.P. - Algunas consideraciones sobre el cancer de la vesicula.  
Cirurg. y Ciruj 1959, 27, 169.



- GANDER G. - Remarques sur les caractères histologiques et cytologiques du cancer de la vésicule biliaire.  
Ann. Ana. Path. 1957, 2, 51.
- GASTARD J. - A propos d'une observation de cancer vésiculaire.  
Sem. Hôp. 1959, 35, 3377.
- GEIGER J. et ROSSMILLER H.R. - Primary sarcoma of the gallbladder presenting as a pelvie tumor.  
Gastro enterology 1951, 17, 77.
- GERST P.H. - Primary Carcinoma of the Gallbladder. A thirty year summary  
Ann. Surg. 1961, 153, 369.
- GILBRIN F. et MIRANDE J.L. - Cancer de la vésicule biliaire.  
Clinique 1959, 54, 217.
- GLENN F. et HAYS D.M. - Carcinoma of the extrahepatic biliary tract.  
Surg Clinics of North America 1953, 33, 479.
- GLENN F. et HAYS D.M. - The scope of Radical Surgery in the treatment of malignant Tumors of the extrahepatic Biliary Tract.  
Surg. Gyn. Obst. 1954, 99, 529.
- GOLDENBERG I.S. - Carcinoma of the biliary Tract.  
Am. J. of Surg. 1953, 86, 292.
- GOTTESMAN A. - Cancer de la vésicule biliaire.  
New York State J. Med. 1954, 54, 2098.
- GRADISCHNIG R. - Ueber das primare Gallenblasen Karzinom  
Wien. Med. Wchsch 1959, 109, 944.
- GRAHAM E.A. COLE N.H. CIPHER G.H. et MOURE S. - Diseases of the Gall - Bladder and Bile Ducts -  
Baillieres, Tandoff et Cie, Londres ed. 1929, 1 vol.
- GRAHAM E.A. - The prevention of Carcinoma of Gall Bladder -  
Am. Surg. 1931, 93, 317.
- GRAMPA G. - Il carcinoma primitivo della cistifellea (Studio di 17 casi ed analisi dei vari aspetti del problema).  
Oncologia 1954, 7, 27.
- GRAY H.K. - Squamous cell Epithelioma of the gallbladder and Liver Cholecystectomy and partial hepatectomy. Report of a case.  
S. Clin. North America 1934, 14, 717.



- HALPERT B. - Gall Bladder Neoplasms-in Pathology Ed 3, ed.  
W.A.D. Anderson  
St Louis the c.v. Mosby Company 1957, 832.
- HENRIQUES C.Q. - A case of secondary melanoma of the gallbladder  
presenting as acute cholecystites.  
Brit. J. Surg. 1955, 42, 663.
- HEPP J., MERCADIER M. et BALANSA - Les cancers des voies bi-  
liaires extra-hépatiques (à propos de 10 observations)  
Arch. Mal. App. Dig. 1954, 43, 1041.
- HERRENSCHMIDT A. - A propos de la métaplasie épithéliale.  
Bull. Ass. Fr. Et. Cancer 1910, 3, 443.
- HOCHBERG L.A. et KOCUT B. - Primary carcinoma of the gallbladder  
Am. J. Surg. 1939, 43, 746.
- HORWITZ A. et ROSENSWEIG J. - Carcinoma of the Gallbladder -  
A real hazard.  
J.A.M.A. 1960, 173, 234.
- HOWARD M.A. - Carcinoma of the gallbladder and bile ducts.  
Am. J. Surg. 1952, 84, 408.
- HUREAU J. - Cancer primitif de la vésicule biliaire à propos  
de 8 cas.  
Mem. d'Etudes Sup. de Gastro-Entérologie 1958.
- HYDEN H. - Uber die Geschwindigkeit von der Krebses der Gallen-  
blaser.  
Zent. f. Chir. 75, 675.
- ILLINGWORTH C.F.W. - Carcinoma of the gall-Bladder  
Brit J. Surg. 1935, 23, 4.
- JESSEPH J.E. ., WHITE T.T., HARKINS H.N. - Carcinoma of the  
gallbladder.  
A report of 24 cases - West J. Surg. Obst. Gyn. 1955, 63, 746.
- JESSEPH J.E. NYHUS L.M. FLETCHER T.L. et HARKINS H.N. - Carcinoma  
of the gallbladder. Clinical and experimental considerations.  
Bull. Soc. Int. Chir. 1958, 17, 164.
- JONES C.J. - Carcinoma of the gallbladder. A clinical and patho-  
logic analysis of fifty cases.  
Ann. Surg. 1950, 132, 110.
- JONES F.A. - Carcinoma of gall-bladder -  
Gastroenterologia 1953, 79, 357.





- JONES H.W. et WALKER J.H. - Correlation of the pathologic and radiographic findings in tumors and pseudo-tumors of the gallbladder.  
Surg. Gyn. Obst. 1957, 105, 599.
- JUDD E.S. et BAUMGARTNER C.J. - Malignant lesions of the gallbladder.  
Arch. Int. Med. 1929, 44, 735.
- JUDD E.S. et GRAY H.K. - Carcinoma of the gallbladder and bile ducts.  
Surg. Gyn. Obst. 1932, 55, 308.
- KANE C.F., BROWN C.H. et HOERR S.O. - Papilloma of gallbladder ; report of 3 cases. Am. J. Surg. 1952, 83, 161.
- KARLINGER T. et HORVATH I. - Klinikai es pathologiai adatok az epcholyaz lapham rakhoz.  
Orv. Hetil 1956, 97, 429.
- KAZAMA Y. - Studies on the artificial production of tumors in viscera.  
Japan. M. World 1922, 2, 309.
- KEECH M.K. - Primary carcinoma of gallbladder with gallstones in secondary deposits in liver.  
Gastro-ent 1952, 21, 429.
- KIKODZE I.A. - The pathological anatomy of primary carcinoma of the gallbladder.  
Vop. fiz. pat. org. pish. (Trudy Mosk. med. Inst.) 1960, 8, 188.
- KHEDROO L.G. - Primary Carcinoma of the Gall-Bladder. The application of frozen tissue microsection.  
The Illinois Med. Journ. 1959, 116, 315.
- KIRKLIN B.R. - Cholecystographic diagnosis of neoplasms of the gallbladder.  
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1932, 7, 384 et Am. J. Roent 1933, 29, 8.
- KIRSHBAUM J.D. et KOZOLL D.D. - Carcinoma of the gallbladder and extrahepatic bile ducts ; a clinical and pathological study of 117 cases in 13,330 necropsies.  
Surg. Gyn. Obst. 1941, 73, 740.
- KOISS G. et NYIRI J. - Ueber das primäre Gallenblasenkarzinom.  
Zentralblatt für Chirurgie 1957, 82, 935.



- KOSANOVIC B. STEFANOVIC B. - Experiences with cancer of the gallbladder in the course of 10 years.  
Med. Pregled 1956, 9, 6.
- KRAMER A. - Das Gallenblasenkarzinom.  
Müsch. Med. Wchschr. 1960, 102, 2082.
- LAM C.R. - Présent Statuts of carcinoma of Gallbladder : study of 34 clinical Cases. Ann. Surgery 1940, III, 403.
- LANCEREUX M. - Du cancer de la vésicule biliaire.  
Sem. Med. 1887, 7, 334.
- LANGE L. - Porzellangallenblase und Gallenblasenkarzinom.  
Fortschr. Geb. Röntgenstr. 1955, 82, 411.
- LARRE H. - Primary Cancer of Gallbladder -  
Dia medico 1947, 19, 768.
- LASZLO V. - Ueber das primäre Karzinom der Gallenwege.  
Zent. F. Chir. 1957, 82, 899.
- LEITCH A. - Gallstones and cancer of the gallbladder ; an experimental Study.  
Brit. Med. Journ. 1924, 2, 451.
- LEMIEUX R. - Cancer du foie et des voies biliaires.  
Laval Médical 1947, 12, 1048.
- LEMON H.M. et BYRNES W.W. - Cancer of the biliary tract and pancreas.  
J.A.M.A. 1949, 141, 254.
- LENTZE F.A. - Gallensteine und Gallenblasenkarzinom. -  
Beit. z. Klin. Chir. 1926, 137, 38.
- LEONARD P. - Trois petits cancers de la vésicule. Intérêt de l'histologie systématique des pièces de cholecystectomie (réflexions diagnostiques et pathogéniques).  
Acta. Gast. Ent. Belg. 1962, 25, 318.
- LETENDRE J.A. BONENFANT J.L. et FORTIN R. - L'adénomyome de la vésicule biliaire.  
Laval Médical 1962, 33, 498.
- LICHTENSTEIN G.M. et TANNENBAUM W. - Carcinoma of the gall bladder ; a study of seventy five cases.  
Ann. Surg. 1940, 111, 411.
- LIEBOWITZ H.R. - Primary carcinoma of the gallbladder.  
Am. j. Dig. Dis. 1939, 6, 381.



- LONGO O.F. FEDELICH M.N. et FERRARIS A. - Sarcoma primitivo de la vesicula biliar.  
Arch. Argent. di Enf. 1951, 26, 41.
- LONGO O. et FERRARIS A. - Sarcome de la vésicule biliaire.  
Lyon Chir. 1957, 53, 349.
- LUND J. - Surgical Indications in cholelithiasis : prophylactic cholecystectomy Elucidated on the basis of Long Term Follow-up on 526 non operated Cases.  
Ann. Surg. 1960, 151, 153.
- LUND N.M. et BURMAN C.E.L. - Case of acute cholecystitis and obstruction due to pedunculated papilloma.  
Brit. J. Surg. 1951, 38, 390.
- MAES J. - A propos d'un cancer de la vésicule biliaire avec melaena et fausse image d'empierrement du choledoque.  
Thèse Med. Paris 1961 (n° 993).
- MAGGI A.L.C. MEEROFF M. et MARGULIS E. - Carcinoma primitivo de vesicular biliar.  
Semana Med. 1955, 106, 31.
- MALLORY T.B. - Cases records of the Massachussetts General Hospital, 1948, 239, 274.
- MARCIAL ROJAS R.A. et MEDINA R. - Unsuspected carcinoma of the gallbladder in acute and chronic cholecystitis.  
Ann. Surg. 1961, 153, 289.
- MARKS D.N. - Clinical significance of thickened hepato-duodénal ligament in infiltrative carcinoma of gallbladder.  
Am. J. Surg. 1954, 87, 88.
- MARTELLI C.F. - Contribuzione allo studio dei tumori maligni primitivi della cistifellea.  
Arch. Ital. An. Istol. path. 1949, 22, 98.
- MASSEBOEUF - Une forme rare de cancer de la vésicule biliaire : l'hémocholecyste.  
Thèse Méd. Paris 1940 (n° 562).
- MASSIAS Ch. et NGUYEN DINH HAO. Epithélioma de la vésicule biliaire sans lithiasis avec métastases épiploïques.  
Rev. Med. Chir. Mal. foie 1948, 23, 13.
- MASSON P. - Tumeurs humaines, 2ème ed. Maloine ed. Paris 1956.
- MATTSON H. - Carcinoma of the gallbladder. Study of sixty cases.  
Minnesota Med. 1942, 25, 985.





- Mc CARTY W.C. - The pathology of the gallbladder and some associated lesions.  
Ann. Surg. 1910, 51, 651.
- Mc CONNELL F. - Malignant neoplasm of the gallbladder : roentgenological diagnosis.  
Radiol. 1957, 69, 720.
- Mc CURDY R.E. et SAWYER K.C. - Cancer of the gallbladder : a report of twelve cases.  
Am. Surgeon 1955, 21, 447.
- MENETRIER P. - Cancer. Formes et variétés des cancers et leur traitement.  
Nouveau traité de Méd. et de Thér. J.B. Baillière ed.  
Paris 1927.
- MICHAUX - Volumineux épithélioma de la vésicule biliaire.  
Bull. Mém. Soc. Chir. Paris 1907, 33, 658.
- MOHARDT J.H. - Carcinoma of the gall bladder ; collective review  
Int. Abst. Surg. 1939, 69, 440.
- MONCKEBERG J.G. - Ueber einen Fall von Doppel-Carcinom der Gallenblase ; Zugleich ein Beitrag zur Metaplasie - Frage.  
Arch. Für path. Anat. und Physiol. und für klin. Med.  
1902, 169, 359.
- MONDOR H. - Polypose cholécystique. Presse Médicale 1946, 63, 849.
- MOORE C. - Cholecystographic Diagnosis of Papillomas and Tumors of the Gall Bladder.  
Am. J. Roentg. 1935, 33, 630.
- MORIN A. - Contribution à l'étude de l'épithélioma primitif de la vésicule biliaire.  
Thèse Med. Paris 1891 (n° 181).
- MULOT - Epithélioma pavimenteux de la vésicule biliaire à globes épidermiques.  
Bull. Sté Anat. Paris 1882, 7, 171.
- MUSSER J.H. - Primary carcinoma of the gallbladder and bile ducts.  
Boston Med. and Surg. J. 1889, 121, 525, 553 et 581.
- NAJJAR R. - Contribution à l'étude du cancer primitif de la vésicule biliaire.  
Thèse Méd. Paris 1941 (n° 359).



- NEIBLING H.A., DOCKERTY N.B. et WAUGH J.M. - Carcinoma of the extra-hepatic bile ducts.  
Surg. Gyn. Obst. 1949, 89, 429.
- NUGENT F.W., MEISSNER W.A. et HOELSCHER F.E. - The signifiante of gall bladder polyps.  
J.A.M.A. 1961, 178, 426.
- OBERLING Ch. - Cancers hétéromorphes et métaplasie épithéliale.  
Bull. Ass. Franç. pour l'étude du cancer 1921, 10, 66.
- OCHSNER S.F. - Polypoid lesions of the gallbladder.  
Am. J. Roentg. 1962, 87, 788.
- OKINAKA S., NAKAO K., IBAYASHI H. - A case report on the development of biliary tract cancer eleven years after the injection of thorotrast.  
Am. J. Roent. 1957, 78, 812.
- ORCEL L. - La notion d'atteinte segmentaire et de zones de cancérisation en pathologie cancéreuse hépato-biliaire.  
Ann. Ana. Path. 1956, 1, 329.
- ORCEL L. - Les cancers primitifs des voies biliaires extra-hépatiques.  
Arch. Ana. Path. 1956, 32, 267.
- ORCEL L. - Les extensions hépatiques portales et péri-portales des cancers des voies biliaires extra-hépatiques (à propos des cancers dits "en éventail").  
Arch. Ana. Path. 1957, 33, 237.
- PACK G.T., MILLER T.R. et BRASFIELD R.D. - Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder. Report of 3 cases.  
Ann. Surg. 1955, 142, 6.
- PAPIN F. - Cholécytite calculeuse et cancer de la vésicule biliaire (38ème Congrès Fr. de chirurgie).  
J. Med. Bordeaux, 1929, 106, 315.
- PARENTI C. - Adéno-carcinoma primitivo della colecisti con metastasi alle ovaie già sede altre neoplasia primitiva, cisto adenoma papillifero.  
Arch. It. Clin. Tumori. 1958, 2, 701.
- PAUCHARD L. - Contribution à l'étude des formes anormales du cancer primitif de la vésicule biliaire.  
Thèse Med. Lyon 1939, 40 (n°5).



- PAULINO A. et MARTINS A. - Carcinoma primitivo da vésicula biliar  
Rev. Brasil. cir. 1954, 27, 689.
- PERNOD R. - Cancers des voies biliaires.  
Gaz. Méd. Fr. 1960, 67, 555.
- PEROT J. - Contribution à l'étude du cancer de la région  
cervico-cystique.  
Thèse Méd. Paris, 1958 (n° 195).
- PERRUCCI C. - Carcinoma primitivo della colecisti.  
Arch. Ital. Mal. App. Dig. 1961, 28, 373.
- PETROV N.N. et KROTKINA N.A. - Experimentales Gallenblasen  
und Lebercarzinom.  
Zschr. f. Krebsforsch, 1932-33, 38, 249.
- PETROV N.N. et KROTKINA N.A. - Experimental Carcinoma of the  
Gall Bladder.  
Ann. Surg. 1947, 125, 241.
- PHILIPPS J.R. - Papilloma of the gall bladder.  
Am. J. Surg. 1933, 21, 38.
- POHLANDT K. - Das Gallenblasenkarzinom.  
Munch. Med. Wschr. 1960, 102, 2520.
- POINOT J. - Cancer de la vésicule et cholélithiase.  
J. Med. Bordeaux 1961, 138, 942.
- QUENU E. - Cancer des conduits biliaires ; valeur thérapeutique  
des opérations palliatives ; pathogénie des accidents post-  
opératoires.  
Rev. Chir. Paris 1909, 29, 462.
- RABINOVITCH J. et KIEFFER R.S. - Squamous cell carcinoma of  
the gall bladder.  
Surg. Gyn. Obst. 1931, 52, 831.
- RABINOVITCH J. et TRINIDAD S. - Primary neurogenic sarcoma  
of gallbladder.  
Am. J. Surg. 1952, 84, 415.
- RAGINS A.B. - Pleomorphic cell sarcoma of gallbladder :  
report of 2 cases.  
Am. J. Cancer, 1937, 29, 722.





- RAVAULT P. et GIRARD M. - Sur une forme anormale du cancer de la vésicule biliaire.  
Journ. Med. Lyon. 1939, 21, 499.
- REDMOND A.R. et MAJERANDVOSKI J.F. - Systemic spread of a cystic duct carcinoma. A case report.  
Ann. Int. Med. 1954, 40, 632.
- REIFFERSCHIED M. - Das Karzinom der extrahepatischen Gallenwege ; seine Aetiologie, Therapie und Prognose unter neuen Gesichtspunkten.  
Münch. Med. Wschr. 1959, 101, 272.
- RHODES R.L. et GREENBLATT R.B. - Carcinoma of the gall bladder; studies of 24 cases in Georgia.  
South M.J. 1937, 30, 315.
- RIVKIN L.M. - Carcinoma of gall bladder ; report of 52 operative cases and resume of the literature.  
A.M.A. Arch. Surg. 1955, 70, 128.
- ROBERTS B. - Primary carcinoma of the gall bladder .  
Surg. Gyn. Obst. 1954, 98, 530.
- ROLLO G. et BRESCHI F. - Il carcinoma primitivo della colecisti. Studio su 13 osservazione.  
Ann. Ital. Chir. 1955, 32, 285.
- ROUFFART et SANO - Cancer primitif de la vésicule biliaire ; infection cancéreuse généralisée.  
Presse Med. Belge. 1893, 45, 265.
- ROUILLARD J. - Peut-on provoquer expérimentalement des cancers de la vésicule biliaire.  
Pr. Med. 1925, 33, 1014.
- ROUX M. et DUBOST Cl. - Le cancer des canaux biliaires extra-hépatiques. 1951, 59, 1676.
- ROUX M. - Les tumeurs des voies biliaires extra-hépatiques.  
Rev. Prat. 1958, 8, 953.
- ROUX M. - Les cancers de la vésicule biliaire.  
Rev. Prat. 1960, 10, 2511.
- ROUX M., DEBRAY Ch., LE CANUET R. et LAUMONIER R. - Pathologie chirurgicale des voies biliaires extra-hépatiques. 1 vol. Masson éd. Paris 1961.



- RUSSEL P.W., et BROWN C.H. - Primary carcinoma of the gall-bladder. Report of 29 cases.  
Ann. Surg. 1950, 132, 121.
- SAINBURG F.P. et GARLOCK J.H. - Carcinoma of the gall bladder : report of 75 cases.  
Surgery 1948, 23, 201.
- SALEMBIER Y.- La chirurgie palliative dans les cancers des voies biliaires et du pancréas, à propos de 33 observations  
Ann. Chir. 1958, 12, 37.
- SALMON A.R. - Le cancer primitif de la vésicule biliaire.  
Thèse Med. Paris 1930 (n°69).
- SAWYER C.D. et MINNIS J.F. Jr - Primary Carcinoma of gall bladder.  
Am. J. Surg. 1956, 91, 99.
- SCHABAD L.M. - Les substances cancérigènes dans le milieu ambiant et les possibilités d'une protection éventuelle.  
Bull. Ass. Fr. Et. Cancer., 1960, 47, 119.
- SELZER D.W., DOCKERTY M.B., STAUFFER M.H. et PRIESTLEY J.T.  
Papillomas (so called) in the non calculous gall bladder.  
Am. J. Surg. 1962, 103, 472.
- SERVIERE Ph.- A propos de 23 cas de végétations endo-vésiculaires.  
Arch. Ital. App. Dig. 1959, 48, 1166.
- SHANK P.J. et STRAFFORD R.P.- Complete situs viscerus inversus associated with cholelithiasis and complicated by carcinoma of gall bladder.  
Rev. Gastro enter. 1953, 20, 167.
- SHELLEY H.J. et ROSS L.I. - Primary carcinoma of the gall bladder. Report of nineteen Cases.  
Arch. Surg. 1932, 25, 65.
- SMITHIES F. - Primary carcinoma of gall bladder ; an analysis of twenty three proved instances of the disease.  
Am. J. M. Sc. 1919, 157, 67.
- STEIN A.A. - Surgically Resected Gallbladder.  
Arch. Surg. 1961, 82, 556.



- STERNBERG S.S., POPPER H., OSER B.L. et OSER M. -  
Gall bladder and bile duct adenocarcinomas in dogs after  
long term feeding of aramite.  
Cancer, 1960, 13, 780.
- STOLL M. de - "Pars prima raticis mendendi" Nosocomio practico  
vindobonensi.  
Vienna ed Bernard, 1777, p. 290.
- STRAUCH G.O. - Primary carcinoma of the gall bladder :  
presentation of seventy cases from the Rhode Island Hospi-  
tal and a Cumulative Review of the Last ten years of the  
American Literature.  
Surg. 1960, 47, 368.
- STRAUSS G. - Uber das flächenhafte papilläre Schleimhautcarzinom  
der Gallenblase und das Krebswachstum in situ.  
Zeitsch. Krebsf. 1953, 59, 468.
- STROHL E.L. et DIFFENBAUGH W.G. - Carcinoma of the gall bladder.  
Arch. Surg. 1955, 70, 772.
- STEFANO L.V. de, et HORVATH D. - Sull incidenza del carcinoma  
primitivo della colecisti (note patogenetiche ed esser-  
vazioni isto-patologiche).  
Il Fegato 1959, 5, 425.
- SUMA F.N. et WILLIAMS R.D. - Carcinoma of the gall bladder.  
An analysis of cases.  
Ohio M.J. 1951, 47, 927.
- TABAH E.J. et Mac NEER G.- Papilloma of the Gall Bladder with  
in situ carcinoma.  
Surgery 1953, 34, 57.
- TATERKA H.- Cholezystographische Untersuchungen - mittels  
"Decholindehnung" und Eigelbentleerung"  
Roentgenpraxis, 1944, 3, 721.
- TERRIER F. et AUVRAY M.- Tumeurs des voies biliaires, vésicule  
et canaux biliaires.  
Rev. Chirurgie 1900, 21, 283.
- THOMAS A.- Contribution à l'étude de la forme ictérique du  
cancer primitif de la voie biliaire.  
Thèse Lyon 1939-40 (n°138).





- THOMPSON R.H. et DAVIS Jr S.G. - Gall bladder surgery in a community Hospital : a continued study.  
New England J. Med. 1957, 256, 574.
- THORBJARNARSON B.- Carcinoma of the bile ducts.  
Cancer 1959, 12, 708.
- TORVIK A. et HOIVIK B.- Gallstones in autopsy serie.  
Incidence, complications and correlations with carcinoma of the gall bladder.  
Acta. Chir. Scand. 1960, 120, 168.
- TRAGERMANN L.J.- Primary carcinoma of the gall blader.  
Review of 173 cases.  
California Med. 1953, 78, 431.
- TREFI Ch.- Cancer de la vésicule.  
Rev. Med. Moyen Orient 1953, 10, 571.
- TRUHAUT R.- Additifs aux aliments : les risques de nocivité pouvant résulter de leur emploi inconsidéré. Les méthodes de prévention.  
Bull. Sté Sc. Hyg. Alim. 1962, 50, 77.
- TRUTSCHEL W. - Porzellangallenblase und Gallenblasenkarzinom.  
Deutsche Med. Wschr 1956, 81, 977.
- ULIN A.W., WAGNER S. et GAMBESCIA J.M.- Carcinoma of the gall bladder ; a significant complication of cholelithiasis in the older patient.  
Am. J. Gastr. Ent. 1961, 36, 164.
- VADHEIM J.L., GRAY H.K. et DOCKERTY M.B. - Carcinoma of the gall bladder. A clinical a pathological study.  
Am. J. Surg. 1944, 63, 173.
- VEAUX R.- Contribution à l'étude du cancer de la vésicule biliaire.  
Thèse Méd. Paris 1922 (n° 289).
- VILLARET M., SALMON A. et WALLICH R. - Cancer colloïde et atypique de la vésicule biliaire.  
Arch. Mal. App. Dig. 1931, 21, 426.
- WACHTEL L. et AUBIN J.P. - Un cas de cancer de la vésicule biliaire à forme tumorale.  
J. Rad. Electr. et Med. Nucleaire 1960, 41, 55.



- WALTERS W.- Diseases of the gall bladder und bile ducts.  
Am. Arch. Surg. 1956, 72, 199.
- WARREN R. et BALCH F.G. Jr - Carcinoma of the gall bladder.  
The etiological role of gallstones.  
Surgery 1940, 7, 657.
- WARTHIN A.S. - A case of primary adeno carcinome of the gall  
bladder with secondaries in both adrenals, melanosis of  
skin (Addison's Disease), vitiligo and hypertrophy of  
the pancreas.  
Philad. Med. J. 1900, 6, 38.
- WEBBER J.M.- Grades of malignancy in primary carcinoma of the  
gall bladder.  
Surg. Gyn. a Obst. 1927, 44, 756.
- WEEL M.W. van - The direct risk of cholecystectomy : analysis  
of 1 458 operations.  
Nederl. Tijdschr. geneesk. 1959, 103, 6.
- WELLBROCK W.L.A. - The occurence and possible signifiance of  
adenoma of the gall bladder.  
Am. J. Surg. 1934, 23, 358.
- WILBUR R.S. et BOLT R.J. - Incidence of gall bladder disease  
in "Normal" men.  
Gastro-enterology 1959, 36, 251.
- WILLIS R.A. - Pathology of tumors.  
Butterworth ed. London 1948.
- WOLMA F.J. et LYNCH J.B. - Papillary carcinoma of the Gall  
bladder. The importance of lymph node dissection in  
early cases.  
Arch. Surg. 1961, 83, 657.





## TABLE DES MATIERES

Pages

|                                                                                                                     |     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| INTRODUCTION.....                                                                                                   | 1   |
| <u>CHAPITRE I</u> : HISTORIQUE.....                                                                                 | 3   |
| 1ère Partie : ETUDE CLINIQUE                                                                                        |     |
| <u>CHAPITRE II</u> : GENERALITES.....                                                                               | 6   |
| <u>CHAPITRE III</u> : ANTECEDENTS ET FACTEURS ASSOCIES....                                                          | 12  |
| <u>CHAPITRE IV</u> : MODES DE DEBUT.....                                                                            | 18  |
| <u>CHAPITRE V</u> ; PERIODE D'ETAT.....                                                                             | 24  |
| <u>CHAPITRE VI</u> : EXPLORATIONS PARA-CLINIQUES.....                                                               | 32  |
| 2ème Partie : ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE.                                                                           |     |
| <u>CHAPITRE VII</u> : DONNEES DE LA LITTERATURE CONCERNANT<br>L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE.....                          | 49  |
| <u>CHAPITRE VIII</u> : ANALYSE DES DOCUMENTS PERSONNELS...                                                          | 65  |
| <u>CHAPITRE IX</u> : BILAN DES DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES<br>ET CONFRONTATION AVEC LES DONNEES<br>CLINIQUES..... | 108 |
| <u>CHAPITRE X</u> : DONNEES ETIO-PATHOGENIQUES ET EXPERI-<br>MENTALES.....                                          | 115 |
| <u>CHAPITRE XI</u> : DIAGNOSTIC.....                                                                                | 123 |
| <u>CHAPITRE XII</u> : EVOLUTION ET TRAITEMENT.....                                                                  | 128 |
| OBSERVATIONS.....                                                                                                   | 135 |
| CONCLUSIONS.....                                                                                                    | 223 |
| BIBLIOGRAPHIE.                                                                                                      |     |



